

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - M. H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg -
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster -
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

112. Band · Heft 3

November 1960



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1960

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. H.-P. Ammende, Ein Gerät zur automatischen Helligkeitssteuerung von Kathodenstrahloszillographen. Mit 3 Abbildungen 181

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien

- Doz. Dr. Th. Kenner, Zur Haemodynamik der Aortenisthmusstenose. Mit 11 Abbildungen 185

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Belgrad

- Dr. M. Davidovic und Dr. D. Popeskovic, Einfluß von hoher Anpassungstemperatur in Herbst und Winter auf die Erscheinung des Winterschlafes bei *Citellus citellus* L. Mit 1 Abbildung 213
- Dr. K. Magnussen, Bremen, Die Bedeutung von Erbanlagen für die Lösung entwicklungsgeschichtlicher und histologischer Probleme, dargestellt an Beispielen aus dem Gebiet der Augenpigmentierung. Mit 2 Abbildungen 218

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Gießen

- Prof. Dr. W. Blasius und Dr. D. Walther, Das Verhalten der Rückenmarks- und Rektaltemperaturen bei zeitlich abgestufter Aortenabklemmung. Mit 5 Abbildungen 225

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg

- Dr. O. Schanne, Das Verhalten des Membranpotentials von Zellkulturen unter besonderer Berücksichtigung malignen Gewebes. Mit 11 Abbildungen 234

Schriftleitung: Prof. Dr. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 5 40 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Ein Gerät zur automatischen Helligkeitssteuerung von Kathodenstrahloszillographen

Von Hans Peter Ammende

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 25. April 1960

Photographische Aufnahmen von Oszillogrammen mit steilem Anstieg oder Abfall der Meßspannung sind häufig in den steilen Kurvenanteilen unterbelichtet, während die flachverlaufenden Abschnitte zu stark hervortreten. Im Folgenden wird eine einfache Schaltung zur automatischen Aufhellung steilverlaufender Kurvenabschnitte beschrieben, mit der sich die partielle Unterbelichtung der Photogramme beseitigen läßt.

Der Helligkeitsmodulator ist als Zusatzgerät für den Philips NF-Gleichspannungsozillographen GM 5666/01 gedacht, kann aber auch in andere Oszillographen eingebaut werden. Wegen des geringen Stromverbrauchs ist eine eigene Stromversorgung unnötig, die Modulatorröhre wird an den Netzteil des Oszillographen angeschlossen (Heizspannung 6,3 oder 12,6 V \approx Anodenbetriebsspannung 250 ... 300 V gegen Masse). Ein etwas komplizierteres Zusatzgerät wurde von *Evans* beschrieben, hier auch weitere Literaturangaben.

Funktion: Die RC-Glieder C_1-R_1 und C_2-R_2 (Abb. 1) differenzieren die an den Vertikalablenkplatten der Braunschen Röhre (Punkte X und Y in Abb. 2) abgegriffene Meßspannung nach der Zeit. Da die Meßspannung sich an den beiden Ablenkplatten gegenphasig verändert, wird z. B. beim steilsten Anstieg des Leuchtschirmbildes die Spannung des einen Gitters der Doppeltriode maximal erhöht und zugleich die des anderen maximal erniedrigt. Die daraus resultierenden Anodenspannungsänderungen werden über die Trennkondensatoren C_3 und C_4 den vier Germaniumdioden OA 85 zugeführt, die in Brückenschaltung so angeordnet sind, daß nur negative Impulse zum Punkt Z (Abb. 2) gelangen können. Über die Kondensatoren C 413 und C 412 laufen die Impulse, wenn durch Einführen eines Bananensteckers in die Schaltbuchse Bu 11 die Überbrückung des Widerstandes R 444 aufgehoben wird, zur Kathode der Braunschen Röhre. Es wird also die Anodenspannung der Oszillographenröhre erhöht und

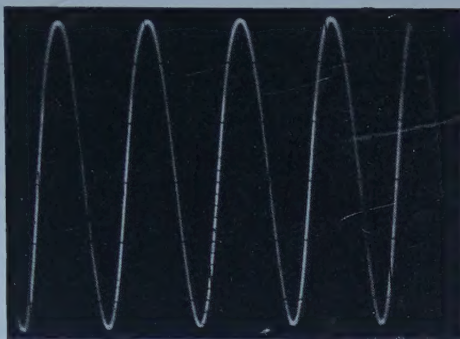


Abb. 3. Erklärung im Text.

damit der Leuchtfleck aufgehellt, wenn sich die Meßspannung verändert. Bei anderen Kathodenstrahloszillographen (z. B. Philips GM 5654) wird der positive Ausgang der Gleichrichterbrücke über einen Kondensator mit dem Wehnelt-Zylinder der Braunschen Röhre, der negative mit Masse verbunden.

Abb. 3 zeigt eine Sinuskurve (Frequenz 3 kHz), deren ansteigende Flanken aufgehellt sind, die absteigenden Flanken haben die ursprüngliche Helligkeit (zur Demonstration des Unterschieds ist ein System der Triode durch Erdung des Gitters ausgeschaltet).

Zur Abschaltung des Helligkeitsmodulators ist ein vierpoliger Schalter vorgesehen, der in Nullstellung gebracht wird, wenn die Strahlintensität extern (über die Schaltbuchse Bu 11) gesteuert werden soll. Bei exakten Wechselspannungsmessungen muß der Modulator von den Ablenkplatten getrennt werden, wenn die Frequenz der Vergleichsspannung von der Frequenz der zu messenden Spannung erheblich abweicht, da wegen der frequenzabhängigen Impedanz der RC-Glieder R_1C_1 und R_2C_2 die Meßspannung an den Ablenkplatten unterschiedlich gesenkt wird.

Für den Einbau des Modulators in den Philips Kathodenstrahloszillographen GM 5666/01 wird vorgeschlagen, die Schaltung neben der Verstärkerröhre B 3 unterzubringen; Anoden- und Heizspannung sind in unmittelbarer Nähe abzugreifen. Der vierpolige Schalter (z. B. ein Miniatur-Drehschalter) findet leicht an der Geräterückseite Platz.

Zusammenfassung

Beschreibung eines einfachen Helligkeitsmodulators für Kathodenstrahloszillographen, der steilverlaufende Kurvenabschnitte von Oszillogrammen aufhellt. Die Meßspannung wird durch zwei RC-Glieder differenziert und durch eine Doppeltriode verstärkt. Die negativen Impulse dieser Spannung werden der Kathode der Braunschen Röhre zugeführt und erhöhen ihre Anodenspannung, wenn die Meßspannung sich verändert.

Summary

This paper deals with a simple intensity modulator for brightening the sloping segments of cathode ray oscillograms. The Y axis deflecting voltage is differentiated by R. C. nets and amplified by a double triode. The negative

impulses of this voltage are fed to the cathode of the C.R. O. and increase its plate voltage as more as deflecting voltage varies.

Résumé

On décrit un simple appareil accessoire des oscillographes à rayons cathodiques qui éclaircit les parties escarpées des oscillogrammes. Le voltage à mesurer est différencié par deux combinaisons R. C. et amplifié par une triode double. Les impulsions négatives de cette tension vont à la cathode du tube oscillographique dont la tension d'anode est augmentée d'autant plus que le voltage à mesurer varie.

Schrifttum

Evans, M. H., J. Physiol. **142** (1958): 8 P.

Ansch. d. Verf.: Dr. *H. P. Ammende*, München 15, Pettenkoferstr. 12, Physiol. Institut der Universität.

*Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Lindner)*

Zur Haemodynamik der Aortenisthmusstenose

Von Thomas Kenner

Mit 11 Abbildungen

Eingegangen: 23. April 1960

Der arterielle Druckverlauf zeigt bei Vorliegen einer Aortenisthmusstenose (IS.) eine Reihe charakteristischer, mehr oder weniger regelmäßig beobachtbarer Unterschiede gegenüber dem normalen Verhalten. Das auffallendste Merkmal der arteriellen Pulse bei IS. ist ihre Form: sowohl die zentralen, wie die peripheren Pulse sind dreieckförmig, einfach und ohne dikrote Erhebungen. Seitdem *Scheele* 1870³² diese Pulsform erstmals registriert und beschrieben hat, konnte sie immer wieder sowohl klinisch als auch experimentell beobachtet werden^{1, 3, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 37}.

Die Versuche, diese Pulsform zu erklären, waren bisher sehr unvollständig und allgemein^{10, 12, 16}. In einer ersten Studie über diese Frage habe ich mit Hilfe der von *R. Ronniger* entwickelten Methodik^{26, 30, 31} einen Weg gezeigt, die Pulsform bei IS. zu studieren²⁰. In der nun folgenden theoretischen Untersuchung soll geprüft werden, ob neben der Pulsform auch andere Charakteristika des Blutdruckverhaltens bei IS. mit Hilfe der erwähnten Methodik erklärt werden können. Besonderer Wert wird hierbei auf die Frage gelegt, welche diagnostischen Aussagen aus den einzelnen Befunden erhoben werden können.

Eine Zusammenstellung der wichtigsten verwendeten mathematischen Symbole ist am Ende der Studie gegeben.

1. Untersuchung mit Hilfe der d'Alembertschen Methode

Auf Grund der allgemeinen Lösung der Schlauchgleichungen nach *d'Alembert* folgt, daß der vom Herzen in der Systole erzeugte Impuls ohne Formänderung mit der Geschwindigkeit c über den Aortenschlauch abläuft und an dessen Ende reflektiert wird²⁴. Befindet sich in diesem Schlauch ein Hindernis (z. B. eine Stenose mit dem Poiseuilleschen Widerstand R_s), so wird bereits dort der primäre Impuls zum Teil reflektiert. Der Grad der Reflexion wird durch den Reflexionsfaktor $k_s = (R_s - z)/(R_s + z)$ bestimmt. (z ist der Wellenwiderstand im Schlauch.) Der durch

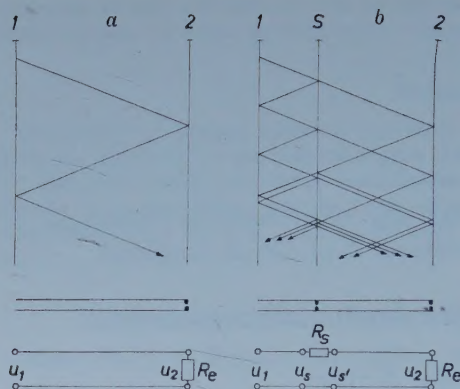


Abb. 1. Schema der Reflexionen in einem Schlauch. a) ohne Stenose, b) mit Stenose. Zeitablauf von oben nach unten. Darunter ist ein hydrodynamisches und ein elektrisches Schema für jeden der beiden Schläuche dargestellt.

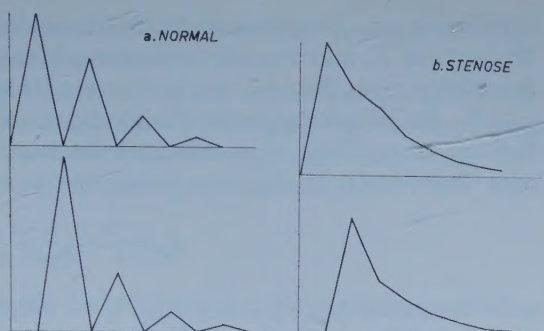
den Widerstand hindurchlaufende Anteil des primären Impulses wird dann noch am Ende des Schlauches reflektiert. Hier beträgt der Reflexionsfaktor $k_e = (R_e - z)/(R_e + z)$; R_e ist der Wert des Abschlußwiderstandes. Alle im Schlauch reflektierten Wellenanteile werden am zentralen Ende des Schlauches, in vivo an den Aortenklappen, neuerlich, und zwar total reflektiert (d. h.: $k_z = +1$).

Abb. 1 zeigt auf der linken Seite ein Schema der normalen Reflexionsverhältnisse. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Verhältnisse dargestellt, wenn sich in dem Schlauch eine Stenose befindet. Wenn keine Stenose vorliegt, erfolgen die Reflexionen in solchem zeitlichen Abstand, daß die einzelnen Wellen deutlich erkennbar sind (vergleiche auch Abb. 2). Durch die zusätzliche Reflexionsstelle der Stenose treffen an jedem Punkt des Schlauches in schneller Folge eine Vielzahl von Reflexionen ein, da sowohl zwischen Stenose und Eingang des Schlauches, als auch zwischen Stenose und Schlauchende Reflexionen in wesentlich kürzerem zeitlichen Abstände auftreten, als im normalen Schlauch. Hierdurch verschmelzen die Gipfel der einzelnen Wellen und der Puls wird einförmiger. Die Ursache des Fehlens der Dikrotie in den Pulsen bei IS. ist daher die rasche Aufeinanderfolge der Reflexionen von der Stenosestelle und die oftmalige Abschwächung des primären Impulses.

Im einzelnen ergeben sich folgende Verhältnisse: wenn der primäre, vom Herzen erzeugte Impuls die Höhe u_p hat, so wird an der Stenosestelle der Anteil $u_1 = k_s \cdot u_p$ reflektiert, der Anteil $\bar{u}_1 = (1 - k_s) \cdot u_p$ läuft bis zum Ende des Schlauches weiter. Er wird erst dort reflektiert, so daß die zurücklaufende Welle die Höhe $\bar{u}_2 = k_e \cdot (1 - k_s) \cdot u_p$ und nach rückläufiger Passage der Stenose die Höhe $\bar{u}_3 = k_e \cdot (1 - k_s)^2 \cdot u_p$ hat. Zentral erfolgt an den Aortenklappen Totalreflexion.

Bei dem neuerlichen Ablauf dieser zentralen Reflexionswelle wiederholt sich nun der beschriebene Vorgang. Wie Abb. 1 b zeigt, sind inzwischen am zentralen Schlauchende eine Reihe „kurzer“ Reflexionswellen von der Stenose her eingelangt, die den Zwischenraum zwischen der primären und der dikroten Welle (der zentralen Reflexionswelle) aus-

Abb. 2. a) Pulse am Eingang (oben) und am Ende (unten) eines Schlauches ohne Stenose ($k_s = 1/3$). b) Pulse am Eingang und am Ende des gleichen Schlauches, in dessen Mitte sich eine Stenose $k_s = 1/3$ befindet.



füllen. Aus diesem Grunde verschwindet die sichtbare dikrote Welle im zentralen IS.-Puls. Analoge Erwägungen lassen dasselbe auch für den peripheren Puls zeigen.

Je näher dem Eingang des Gefäßsystemes eine solche Stenose liegt, desto rascher erfolgen die erwähnten „kurzen“ Reflexionen, desto rascher klingen diese aber infolge der bei jeder Reflexion erfolgenden Abschwächung ab. Deshalb sind bei der Aortenstenose im Gegensatz zur IS. die dikroten Wellen normal zu sehen¹⁶; hier fallen die „kurzen“ Reflexionen zwischen Gefäßeingang und Stenose vollkommen weg, während die „langen“ Reflexionen wie normal über den gesamten Aorten-Femoralis-Schlauch ablaufen.

Mit Hilfe der dargestellten d'Alembertschen Methode und der in Abb. 1 gezeigten Reflexionsschemata können Pulse konstruiert werden. Abb. 2 a zeigt den zentralen und den peripheren Puls, der durch einen einmaligen dreieckförmigen Impuls in einem normalen Schlauch hervorgerufen wird. Abb. 2 b zeigt die entsprechenden Pulse, wenn sich in der Mitte dieses Schlauches eine Stenose befindet. Die Abbildungen zeigen, daß es mit Hilfe dieser einfachen Methode möglich ist, die charakteristische Pulsform bei IS. darzustellen und zu erklären. Bei Stenosen, die sich nicht genau in der Schlauchmitte befinden, sind die Verhältnisse prinzipiell gleich, aber wesentlich komplizierter zu berechnen, da dann die Reflexionswellen nicht in so einfacher Weise summiert werden können wie in dem Beispiel der Abb. 2 b.

Das Resultat der bisherigen Überlegungen ist gleich dem bereits in der ersten Studie abgeleiteten²⁰: die Pulse in einem Schlauch werden durch die Stenose ähnlich den Windkessel-Pulsen und verlieren durch die Vielzahl der Reflexionen ihre normalen Formcharakteristika.

2. Die haemodynamischen Eigenschaften einer Stenose

Für den Druckabfall durch einen Widerstand gilt die Beziehung:

$$u_1 - u_2 = i \cdot R_s + L_s \cdot di/dt \quad (1)$$

Es ist u_1 der Druck vor und u_2 hinter der Stenose. i ist die Stenose, L_s wird als die wirksame Masse der Stenose bezeichnet. Die Wirkung der

Stenose ist also bei pulsierender Strömung ($di/dt \neq 0$) vom Poiseuilleschen Widerstand R_s und von der wirksamen Masse L_s abhängig. Die Bedeutung der Masse einer Stenose wurde bereits früher von *Ronniger* kurz dargestellt²⁶. Es gelten folgende Beziehungen (alle Meßgrößen sind im cgs.-System angegeben). Eine starre, zylindrische Stenose der Länge l_s mit dem Querschnitt Q_s hat den Poiseuilleschen Widerstand

$$R_s = \frac{8 \cdot \eta \cdot l_s \cdot \pi}{Q_s^2} \quad (2)$$

η ... Viskosität in Poise, für Blut $\eta = 0,035$ Poise ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), und die wirksame Masse

$$L_s = \rho \cdot l_s / Q_s \quad (3)$$

ρ ... Massendichte des Blutes; Näherungswert $\rho = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Aus diesen Gleichungen folgt, daß Stenosen verschiedener Länge und Weite, die auf Grund Gl. 2 den gleichen Poiseuilleschen Widerstand haben, nicht die gleiche Masse L_s aufweisen. Derartige Stenosen zeigen daher ein verschiedenes Verhalten gegenüber nicht stationärer Strömung ($di/dt \neq 0$).

Tabelle 1 zeigt einige Werte für Stenosen der Länge 1 cm mit verschiedenem Durchmesser. Aus Gl. 1 folgt, daß der Einfluß von L_s auf die Druckänderung durch eine Stenose von der Veränderung der Strömung di/dt abhängt. Da im Folgenden die Pulse als Fourierfunktionen dargestellt werden, sind in Tabelle 1 die entsprechenden frequenzabhängigen Werte $\omega \cdot L_s$ eingetragen. Man erkennt, daß das Verhältnis R_s/L_s umso größer wird, je enger die Stenose ist. Bei kleinem Querschnitt genügt nun zur Erzeugung eines vorgegebenen Widerstandes R_s eine kürzere Länge l_s .

Tabelle 1

| Q_s | l_s | R_s | L_s | ωL_s | x | ωy |
|-------|-------|-------|-------|---------------|------|---------------|
| 0,01 | 1 | 8800 | 100 | $628 \cdot f$ | 88,0 | $6,3 \cdot f$ |
| 0,05 | 1 | 352 | 20 | $126 \cdot f$ | 3,5 | $1,3 \cdot f$ |
| 0,07 | 1,12 | 200 | 16 | $100 \cdot f$ | 2,0 | $1,0 \cdot f$ |
| 0,1 | 1 | 88 | 10 | $63 \cdot f$ | 0,9 | $0,6 \cdot f$ |
| 0,2 | 1 | 22 | 5 | $31 \cdot f$ | 0,2 | $0,3 \cdot f$ |
| 0,3 | 1 | 10 | 3,3 | $21 \cdot f$ | 0,1 | $0,2 \cdot f$ |

Q_s ... Querschnittsfläche der Stenose; cm^2

l_s ... Länge der Stenose; cm

R_s ... Poiseuillescher Widerstand der Stenose; $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$

L_s ... wirksame Masse der Stenose; $\text{g} \cdot \text{cm}^{-4}$

ω ... Kreisfrequenz; $\omega = 2 \cdot \pi \cdot f$; s^{-1}

f ... Frequenz; s^{-1}

x ... = R_s/z ; dimensionsloser Parameter

y ... = L_s/z ; dimensionsloser Parameter

z ... Wellenwiderstand des Schlauches (bzw. der Aorta). Den Verhältnissen beim Menschen entsprechend wurde hier $z = 100 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ gewählt.

Bei blendenartig kurzen und engen Stenosen überwiegt demnach R_s derart gegen L_s , daß letzteres vernachlässigt werden kann.

Die in der früheren Arbeit²⁰ und in Kapitel 1 beschriebenen Verhältnisse, bei denen nur der Poiseuillesche Widerstand R_s berücksichtigt wurde, gelten daher streng nur für blendenartig enge und kurze Stenosen. Es wird darauf später noch zurückgekommen werden.

3. Die Umformung der Pulse in der Aorta

R. Ronniger hat erstmalig die Darstellung der Beziehungen zwischen zwei Pulsen als Ortskurve beschrieben³⁰. Da die Methode seither bereits wiederholt angewandt wurde, sei diesbezüglich auf die zitierten Arbeiten verwiesen^{18, 19, 20, 22, 24, 26, 30}. Die Bedeutung der sogenannten Ortskurven liegt darin, daß sie sowohl modellmäßig berechnet, als auch aus registrierten Pulsen abgeleitet werden können: durch den Vergleich ist daher ein Rückschluß auf Veränderungen im Schlauchsystem möglich.

In Abb. 1 b ist ein einfacher Schlauch, die Meßstellen des Druckes vor (u_s) und hinter der Stenose ($u_{s'}$) gezeigt. Darunter ist das entsprechende elektrische Analogschema dargestellt.

Es gelten für den komplexen Druck und die komplexe Strömung folgende Beziehungen:

$$\mathfrak{U}_s = \mathfrak{U}_{s'} = \frac{u_s}{j \cdot \omega \cdot L_s + R_s + \mathfrak{R}_B}$$

\mathfrak{R}_B ist der Eingangswiderstand des Schlauches hinter der Stenose. Daraus folgt:

$$u_{s'} = \frac{u_s \cdot \mathfrak{R}_B}{j \cdot \omega \cdot L_s + R_s + \mathfrak{R}_B}$$

und daraus:

$$u_s/u_{s'} = 1 + \mathfrak{G}_B \cdot R_s + j \cdot \mathfrak{G}_B \cdot \omega \cdot L_s$$

bzw.:

$$u_s/u_{s'} = 1 + \mathfrak{G}_B \cdot z \cdot x + j \cdot \mathfrak{G}_B \cdot z \cdot \omega \cdot y \quad (4)$$

Es ist $\mathfrak{G}_B \cdot z$ der normierte Eingangsleitwert des Schlauches hinter der Stenose; $x = R_s/z$, $y = L_s/z$. Die Normierung aller Werte mit dem Wellenwiderstand z erweist sich als sehr vorteilhaft für alle Berechnungen. Aus Gl. 4 folgt: Gilt $x = 0$ und $y = 0$, d. h. ist keine Stenose vorhanden, dann werden die Pulse an den Meßstellen vor und hinter der „Stenosestelle“ identisch:

$$u_s/u_{s'} = 1.$$

Ist die Stenose blendenartig eng und kurz, so folgt: $x \neq 0$, $y = 0$ und

$$u_s/u_{s'} = 1 + \mathfrak{G}_B \cdot z \cdot x \quad (4a)$$

Der Leitwertkreis des an die Stenose anschließenden Schlauchteiles B erscheint hier um den Faktor x vergrößert und um $+1$ verschoben. Abb. 3 zeigt als Beispiel eine der Gl. 4a entsprechende Ortskurve für $x = 2$.

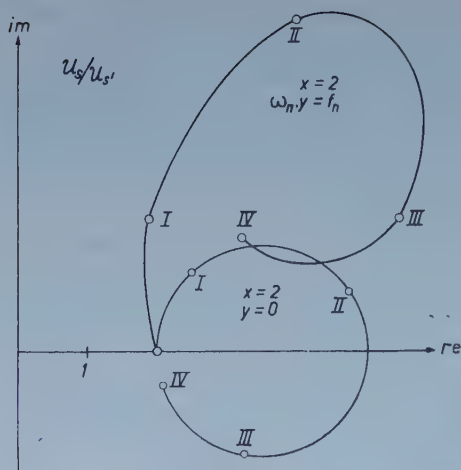


Abb. 3. Ortskurven $u_s/u_{s'}$. Berechnet für einen Schlauch mit den Eigenschaften $(\alpha l_B)_1 = 40^\circ$ und $F = 0,5$. Römische Ziffern: Ordnungszahl der Harmonischen.

Ist x sehr groß gegen 1, so kann in guter Näherung angenommen werden:

$$\mathfrak{G}_B \cdot z = u_s/(x \cdot u_{s'})$$

bzw.:

$$\Re_B/z = x \cdot u_s/u_{s'} \quad (5)$$

Auf Grund dieser Beziehung ist es möglich, den normierten Eingangswiderstand \Re_B/z eines Schlauches B zu messen. Eine ausführliche Beschreibung dieser einfachen Methode folgt an anderer Stelle. Andere Methoden, den Eingangswiderstand eines Schlauches alleine aus Druckmessungen zu berechnen, wurden auch von *R. Ronniger* beschrieben³⁰. Methoden zur direkten Messung benötigten jedoch bisher immer auch die Registrierung der Strömung^{13, 29}.

Für Stenosen, die infolge ihrer Länge und Weite eine wirksame Masse besitzen, gilt $x \neq 0$ und $y \neq 0$ und somit Gl. 4. Dem Ortskurvenkreis der Gl. 4a überlagert sich hier noch die komplexe Spirale $j \cdot \mathfrak{G}_B \cdot z \cdot \omega \cdot y$, deren Gestalt wesentlich von dem Parameter $\omega \cdot y$ abhängt. Abb. 3 zeigt ein Beispiel für $x = 2$ und $\omega_n \cdot y = f_n = n$ ($n = 1, 2, 3, 4 \dots$ Ordnungszahl der Harmonischen).

In allgemeiner Form angeschrieben, lautet Gl. 4:

$$u_s/u_{s'} = f(B, x, y, \omega). \quad (4b)$$

Damit soll gezeigt werden, daß die Gestalt der durch Gl. 4 beschriebenen Ortskurve sowohl von den Eigenschaften des Schlauchteiles B , von der Frequenz ω , als auch von den Werten x und y der Stenose abhängt. Da aber, wie im vorhergehenden Abschnitt abgeleitet wurde, sowohl x als auch y in verschiedener Weise von Länge und Weite der Stenose abhängig sind (das gleiche gilt selbstverständlich auch für die nicht normierten Werte R_s und L_s), folgt, daß man sowohl Länge und Durchmesser der Stenose unter Berücksichtigung der Pulsfrequenz einstellen muß, um eine bestimmte Ortskurvenform zu gewinnen. Diese Folgerung hat eine Bedeutung für die experimentelle Erzeugung von Stenosen. Es ist schwierig, alle Wirkungen einer menschlichen IS. im Tierexperiment nachzuahmen, da diese außerordentlich stark sowohl von den absoluten Massen des Aortenschlauches als auch von der Herzfrequenz abhängig sind.

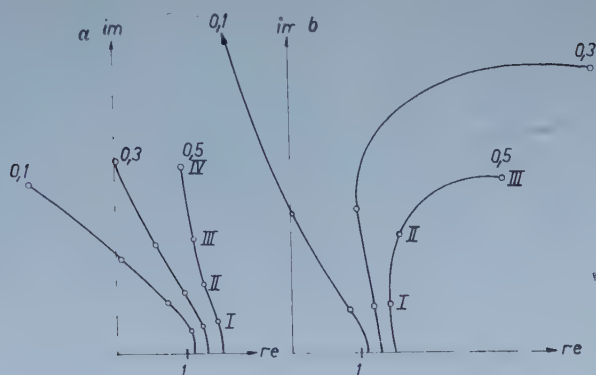


Abb. 4. Ortskurven u_s/u_s ,
Beschreibung im Text.

Die bisher gegebene Darstellung der Ortskurven u_s/u_s , bezog sich vor allem auf deren Beeinflussung durch die Faktoren x und y . Kurze Stenosen ergeben rechtsgedrehte Ortskurven, im Grenzfall $y = 0$ Kreise. Je länger diese Stenose ist und je größer daher der Massenfaktor y ist, desto mehr dreht sich die Ortskurve nach links. Diese Verhältnisse werden durch Abb. 3 veranschaulicht.

Abb. 4 zeigt nun die Beeinflussung der Ortskurven u_s/u_s , durch die Eigenschaften des Schlauchteiles B . Alle Kurven der Abbildung entsprechen einer Stenose mit den Werten $x = 1$ und $\omega_n \cdot y = 0,4 \cdot n$ ($n = 1, 2, 3, 4 \dots$ Ordnungszahl der Harmonischen). Das Phasenmaß des Schlauchteiles B ist in Abb. 4 a $(\alpha l_B)_1 = 15^\circ$, in Abb. 4 b $(\alpha l_B)_1 = 30^\circ$. Die diesen Werten entsprechenden Kurven wurden für je drei verschiedene Werte des Formfaktors F berechnet ($F = 0,1; 0,3; 0,5$). Je kleiner F und je größer demnach der Abschlußwiderstand R_e ist, desto mehr rücken die Kurven nach links. Je größer das Phasenmaß des Schlauchteiles B ist, desto mehr drehen sich die Ortskurven nach rechts, wie dies auch für kurze Stenosen typisch beschrieben wurde.

Es sind wohl in vivo kaum so große Unterschiede der Schlaucheigenschaften zu erwarten, wie dies zur Berechnung der Abb. 4 a und b angenommen wurde; trotzdem zeigen die Abbildungen, daß die Bewertung der Stenosen auf Grund der Form der Ortskurven alleine (d. h. ohne weitere Analyse) zu Täuschungen führen kann. Denn sowohl Änderungen von x und y , als auch Änderungen des Phasenmaßes und des Formfaktors können formal sehr ähnliche Ortskurvenbilder verursachen.

Druckmessungen knapp vor und hinter der Stenose sind in vivo nur auf blutigem Wege möglich, so daß der eigentliche Zweck der Methode, nämlich die Möglichkeit einer unblutigen Diagnosestellung zu bieten, hierdurch nicht erreicht wird. Da die Coarctation meist eher in der Nähe des Einganges des Aortenschlauches lokalisiert ist, soll daher zunächst die Umformung u_s/u_2 (Druck vor der Stenose — Druck am Ende des Schlauches) besprochen werden.

Es ist $u_s/u_2 = (u_s/u_s) \cdot (u_s/u_2)$, wobei $u_s/u_2 = \cos \alpha l_B + j \cdot F \cdot \sin \alpha l_B$ ist. Setzt man diese Gleichung und Gl. 4 ein, so ergibt sich (vgl. 26):

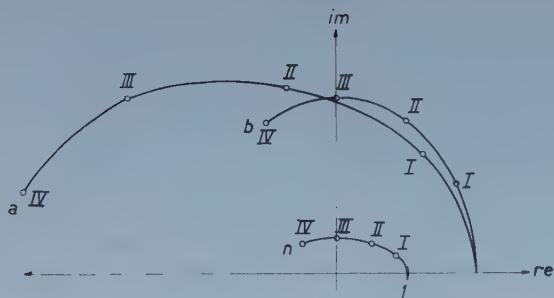


Abb. 5. Ortskurven u_s/u_2 für einen Schlauch mit den Eigenschaften $(\alpha l_B)_1 = 30^\circ$ und $F = 0,5$. Kurve n: ohne Stenose; Kurve a: die Stenose hat die Eigenschaften $x = 2$ und $\omega_n \cdot y = n$. Kurve b: die Stenose hat die Eigenschaften $x = 2$, $y = 0$.

$$u_s/u_2 = (1 + x \cdot F) \cdot \cos \alpha l_B + j \cdot (F + x) \cdot \sin \alpha l_B + j \cdot \omega \cdot y \cdot (F \cdot \cos \alpha l_B + j \cdot \sin \alpha l_B) \quad (6)$$

Ist $x \neq 0$ und $y = 0$, so ist diese Ortskurve eine Ellipse, die die Abszisse in den Punkten $\pm (1 + x \cdot F)$ und die Ordinate in den Punkten $\pm j \cdot (F + x)$ schneidet. Abb. 5 (Kurve b) zeigt als Beispiel die Ortskurve u_s/u_2 für $x = 2$, $y = 0$.

Sofern $F < 1$, was im Aorten-Femoralis-Schlauch immer zutrifft, ist die Ellipse dieser Ortskurve immer dicker, kreisähnlicher (oder sogar längsoval, wie in Abb. 5 b) als die Ellipse der normalen Umformung (Abb. 5, Kurve n) über die gleiche Schlauchstrecke ohne Stenose.

Liegt eine Stenose vor, deren Massenwirkung nicht vernachlässigbar klein ist (entsprechend $y \neq 0$), so überlagert sich der geschilderten Ortskurvenellipse wieder eine elliptische Spirale (entsprechend dem 3. Ausdruck in Gl. 6). Das Beispiel einer auf diese Weise veränderten Ortskurve ist in Abb. 5, Kurve a, gezeigt. (Für $x = 2$ und $\omega_n \cdot y = n$ ($n = 1, 2, 3, 4 \dots$ Ordnungszahl der Harmonischen.)

Beindet sich die Stenose nicht knapp hinter der proximalen Meßstelle, so entstehen etwas anders geformte Ortskurven. Es sei dies mit Hilfe von Stenosen abgeschätzt, die sich genau in der Mitte des Schlauches befinden. Es folgt, wenn A der Schlauchteil vor der Stenose und B der Schlauchteil hinter der Stenose ist und $\alpha l_A + \alpha l_B = \alpha l$ gesetzt wird (die Berechnung dieser Umformung erfolgt auf analoge Weise, wie die eben beschriebene):

$$u_1/u_2 = a \cdot \cos \alpha l + j \cdot b \cdot \sin \alpha l + c$$

wobei

$$2a = 2 + F \cdot (x + j \cdot \omega y) \quad (7)$$

$$2b = 2 \cdot F + x + j \cdot \omega \cdot y$$

$$2c = F \cdot (x + j \cdot \omega \cdot y)$$

$u_1 \dots$ komplexer Druck am Gefäßeingang

$u_2 \dots$ komplexer Druck am Ende der Gefäßstrecke

Ist die Stenose kurz, so daß $x \neq 0$ und $y = 0$, so ist die Ortskurve eine Ellipse, die gegenüber der normalen Ellipse (ohne Stenose) dicker und kreisähnlicher erscheint, und im Koordinatensystem um den Wert c nach

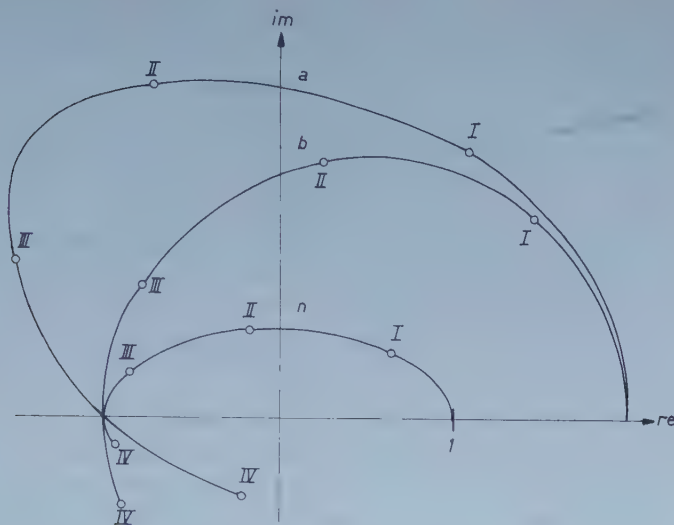


Abb. 6. Ortskurven u_1/u_2 für einen Schlauch mit den Eigenschaften $(\alpha)_1 = 50^\circ$ und $F = 0,5$. Kurve n: ohne Stenose; Kurve a: mit einer Stenose ($x = 2, \omega_n \cdot y = n$) in der Mitte des Schlauches; Kurve b: mit einer Stenose ($x = 2, y = 0$) in der Mitte des Schlauches.

rechts verschoben ist³⁰. Abb. 6, Kurve b, zeigt als Beispiel eine Ortskurve u_1/u_2 für $x = 2$.

Hat die Stenose eine bestimmte Masse, so daß $x \neq 0$ und $y \neq 0$, so findet man eine spiralförmig deformierte Ortskurve, die jedoch immer bei jedem Umlauf den Punkt reell -1 schneidet. Abb. 6, Kurve a, zeigt als Beispiel eine Ortskurve u_1/u_2 für $x = 2$ und $\omega_n \cdot y = n$ ($n = 1, 2, 3, 4$). Zum Vergleich ist auch die normale Ortskurve (entsprechend $x = 0, y = 0$) eingezeichnet; Abb. 6, Kurve n. In vivo, bzw. bei klinischen Messungen bei IS, sind auf Grund der Lokalisation der Stenose Ortskurven zu erwarten, die formmäßig zwischen den hier geschilderten Extrema u_s/u_2 und u_1/u_2 liegen (bei Messung Carotis-Femoralis, oder besser Carotis-Tibialis posterior). Demnach kann man allgemein feststellen, daß an den genannten Punkten gemessene Ortskurven dann für eine kurze, eher enge Stenose sprechen, wenn sie dicke kreisförmige oder längsovale Ellipsen darstellen, die unter Umständen etwas aus der Mittellage nach rechts verschoben erscheinen. Alle Ortskurven, die spiralförmig deformiert erscheinen, oder als Spirale nach außen zu sich erweitern, sprechen für eine weitere und daher bei gegebenem Widerstand längere Stenose.

Für alle in diesem Abschnitt besprochenen Umformungen gelten die aus Gl. 4 b gezogenen Folgerungen. Demnach ist zu berücksichtigen, daß jede Verkleinerung des Phasenmaßes des Schlauches oder des Formfaktors die spiralförmige Deformierung der Ortskurven verstärkt.

Wie aus den Ausführungen in diesem Abschnitt hervorgeht, ist es prinzipiell möglich, aus dem Ortskurvenbild Länge, Weite und Lage einer Stenose in einem Schlauch bzw. in der Aorta zu bestimmen. Ob und

inwieweit dies in vivo tatsächlich möglich ist, kann noch nicht sicher gesagt werden. Ein vorläufiges Urteil über diese Frage wird im letzten Abschnitt dieser Studie gegeben werden.

Allgemein kann man sagen, daß die Abweichungen des Gefäßsystemes von dem als Modell herangezogenen idealen Schlauch die Hauptgründe für Fehler bei der Beurteilung von Schlauch- und Stenosemaßen aus gemessenen Ortskurven sind. Bisher durchgeführte Berechnungen und Messungen, die später veröffentlicht werden sollen (einige Beispiele wurden bereits mitgeteilt^{20, 21}), sind in guter Übereinstimmung mit den in diesem Kapitel beschriebenen Verhältnissen.

Einige spezielle Gründe für Meßfehler werden weiter unten besprochen.

4. Änderungen der Pulslaufzeit

Bei Vorliegen einer IS. sind Veränderungen der Pulslaufzeit bzw. der Pulswellengeschwindigkeit gegenüber den normalen Werten beschrieben worden^{3, 5, 6, 9, 25}. Solche Veränderungen können, wie bereits an anderer Stelle erwähnt²⁰, auf das druckabhängige Verhalten der Gefäßelastizität oder auf die Wirkung kollateraler Gefäßbahnen zurückgeführt werden. Im Folgenden sollen diese beiden Faktoren nicht berücksichtigt werden, da sie besser empirisch erfaßbar sind und keiner besonderen theoretischen Erörterung bedürfen, sondern es soll der Einfluß einer Stenose als solche untersucht werden.

Eine Änderung der Impulsgeschwindigkeit c durch eine starre blendenförmige oder zylindrische Stenose ist nicht zu erwarten²⁰. Unter Impulsgeschwindigkeit oder „idealer Pulswellengeschwindigkeit“ c ²³ ist die Geschwindigkeit zu verstehen, mit der sich ein einzelner Impuls über einen reflexionsfreien Schlauch fortpflanzt. (Bei dehnbaren Stenosen können, falls man sie als kurzen Schlauch berechnet, Änderungen dieser Impulsgeschwindigkeit gegenüber dem Wert ohne solche Stenose im Schlauch auftreten. Diese Änderungen sind jedoch so minimal, daß sie vernachlässigt werden können.)

Wie an anderer Stelle²³ ausführlich begründet, ist jedoch die Impulsgeschwindigkeit c nicht identisch mit der gemessenen Pulswellengeschwindigkeit c_m , da letztere durch Reflexionen im Schlauch veränderte Werte ergibt. Analoges gilt für die Pulslaufzeit t_c und t_{cm} ²³. Diese Einflüsse konnten in der zitierten Arbeit für normale Schläuche bzw. Aorten nachgewiesen werden, sind aber noch viel deutlicher bei Schläuchen mit Stenosen zu erwarten.

Nimmt man sinusförmige Impulse an, so entspricht die gemessene Pulswellengeschwindigkeit der Phasengeschwindigkeit v . Anstelle der Laufzeiten ist es dann einfacher, die Verschiebungen der Impulse in Winkelmaß zu berechnen: so entspricht der idealen Laufzeit (ohne Reflexionen) das Phasenmaß αl und der gemessenen Laufzeit die Phasenverschiebung φ vom zentralen zum peripheren Puls. Es gilt für sinusförmige Impulse der

Kreisfrequenz ω , wenn al das Phasenmaß der Strecke zwischen den beiden Meßstellen ist ²³:

$$t_c = al/\omega \quad (8)$$

für die „ideale“ Laufzeit, und für die gemessene Phasenlaufzeit:

$$t_v = \varphi/\omega \quad (9)$$

Daß die Impulslaufzeit t_c nicht gleich der Phasenlaufzeit t_v ist, wurde bereits wiederholt beobachtet ^{17, 23, 27, 28, 30, 35} und die Ursache dieses Effektes ausführlich untersucht ²³.

Die Differenz dieser beiden Werte beträgt

$$f_v = t_v - t_c = (\varphi - al) \cdot 1/\omega \quad (10)$$

und ist ein Maß für die Abweichung der gemessenen Laufzeiten einzelner Sinusschwingungen von der idealen Laufzeit t_c . Der entsprechende Meßfehler f_m am Gesamtpuls ²³ ist ein mittlerer Wert aus den Abweichungen der einzelnen Harmonischen des Pulses und beträgt

$$f_m = t_{cm} - t_c \quad (11)$$

Ist er positiv, so erscheint der Puls verzögert; ist er negativ, so erscheint der Puls beschleunigt. Alle diese Effekte sind durch Reflexionserscheinungen hervorgerufen.

Die Veränderung der gemessenen Laufzeiten t_v und t_{cm} durch Stenosen ergibt sich aus dem Vergleich mit dem normalen Verhalten ohne Stenose. Z. B. folgt für die Umformung u_s/u_s' , daß normalerweise immer $t_c = t_{cm} = t_v = 0$; auch die Phasenverschiebung φ ist für alle Frequenzen normalerweise Null. Ist eine Stenose vorhanden, so ist, wie oben gezeigt, $t_c = 0$, da durch die Stenose allein keine zeitliche Verzögerung des Impulses auftreten kann. Die durch Reflexionen verursachte Abweichung der gemessenen Phasenlaufzeiten beträgt daher hier nach Gl. 10:

$$f_v = \varphi/\omega$$

φ sind die Phasenwinkel der einzelnen Harmonischen mit der jeweiligen Kreisfrequenz ω , die direkt aus der Ortskurve u_s/u_s' abzulesen sind. In den Beispielen der Abb. 3 zeigt sich, daß bei der Stenose ($y = 0$) mit steigender Frequenz φ zunächst wächst, dann gegen Null geht und schließlich negativ wird. Bei der Stenose ($y \neq 0$) wird φ gleich bei der 1. Harmonischen sehr groß und bleibt dann positiv.

Da bei Pulsen, die sich aus mehreren Harmonischen zusammensetzen, wie erwähnt der an der Pulsflanke zum Ausdruck kommende Fehler infolge der reflexionsbedingten Verformung der Flanke, ein mittlerer Wert der Fehler der einzelnen Harmonischen ist, kann daraus gefolgert werden: bei der Stenose ($y = 0$) ist keine Verzögerung der Laufzeit zu erwarten, da von den 4 Harmonischen der Abb. 3 je 2 einen positiven Wert φ und

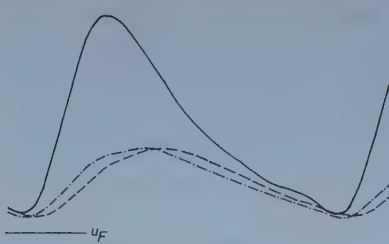


Abb. 7 (oben). Pulsumformung durch eine Stenose. Ausgezogene Kurve: Puls vor der Stenose. Strichpunktierte Kurve: Puls hinter einer kurzen, engen Stenose. Strichliert: Puls hinter einer weiten, langen Stenose. Beide Stenosen haben den gleichen poiseuilleschen Widerstand. Näheres siehe Text.

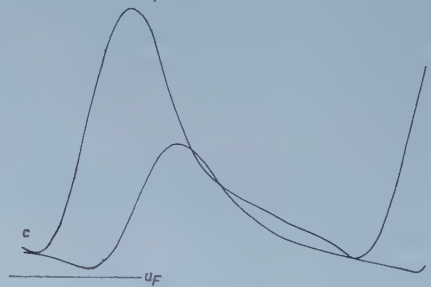
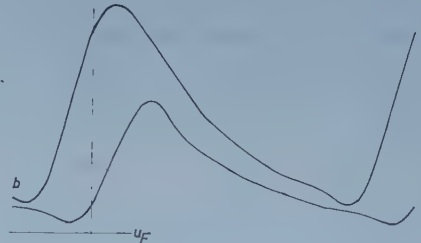
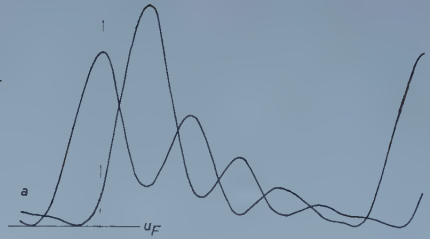


Abb. 8 (rechts). Pulse am Eingang und am Ende eines Schlauches a) ohne Stenose, b) mit einer kurzen, engen Stenose und c) mit einer weiten, langen Stenose in der Mitte des Schlauches.

f_v und je 2 einen negativen Wert φ und f_v haben. Bei der Stenose ($y \neq 0$) ist eine Verzögerung bzw. ein positiver Fehler f_m zu erwarten, da alle 4 Harmonischen der Abb. 3 positive Werte φ und f_v haben.

Ergänzend ist noch zu bemerken, daß der besprochene Fehler (bzw. die Abweichung) bei der Messung der Pulswellengeschwindigkeit oder der Pulslaufzeit nicht an allen Stellen der Pulsflanke oder an der Basis der Pulse den gleichen Wert haben muß²³.

Die Umformung $u_s/u_{s'}$ stellt insofern einen Sonderfall dar, der besonders einfach ist, da im Fall ohne Stenose der Puls an beiden Meßstellen identisch ist. Abb. 7 zeigt Beispiele für die beschriebene Umformung an zwei verschiedenen Stenosen, die jedoch beide den gleichen Poiseuilleschen Widerstand besitzen. Für den Druck vor der Stenose wurde angenommen:

$$u_s(t) = 4,00 + 3,23 \cdot \cos(\omega t - 0,936) + 1,23 \cdot \cos(2 \omega t - 0,866) + 0,45 \cdot \cos(3 \omega t - 0,438) + 0,17 \cdot \cos(4 \omega t - 0,303).$$

Ferner wurde für die Berechnung der Pulse angenommen:

$F = 0,5$; $(\alpha l_B)_1 = 40^\circ$; Grundfrequenz $f_1 = 1$ Hz (Ortskurven Abb. 3). Man erkennt in Abb. 7, daß im Falle $x = 2$ und $y = 0$ (strichpunktierter

Puls) tatsächlich, wie oben gefordert, an der Pulsflanke keine Verzögerung des Pulses durch die Stenose auftritt.

Hingegen ist bei der Stenose $x = 2$ und $\omega \cdot y = n$ ($n = 1, 2, 3, 4$) eine Verzögerung zu beobachten, die etwa 0,05 sec beträgt. Diese Ergebnisse bestätigen die aus den Ortskurven der Abb. 3 gezogenen Schlüsse.

Bei der Umformung u_1/u_2 (vgl. Abb. 6) ist bereits im Normalfall eine Abweichung f_m vorhanden, so daß man sich zur Untersuchung des Einflusses einer Stenose auf die normalen Pulse beziehen muß²³.

Abb. 8 zeigt das Verhalten von Pulsen, die für den Normalfall und für Stenosen berechnet wurden. Hier wurden die Pulse so berechnet, daß die Strömung

$$i(t) = 1,1 + 2,0 \cdot \cos \omega t + 1,6 \cdot \cos 2 \omega t + 1,0 \cdot \cos 3 \omega t + \\ + 0,4 \cdot \cos 4 \omega t$$

an den Eingang eines Schlauches ($(\alpha l)_1 = 50^\circ$; $F = 0,5$; $f_1 = 1$ Hz) gelegt wurde. Berechnet wurden die Druckpulse am Eingang und am Ende des Schlauches.

An der Pulsbasis, bzw. an der unteren Flanke gemessen, ergibt sich, daß die Pulse der Abb. 8 b (enge, kurze Stenose: $x = 2$, $y = 0$) gegenüber den normalen Pulsen der Abb. 8 a keine bemerkbare Veränderung der Pulslaufzeit erfahren haben. Hingegen zeigen die Pulse der Abb. 8 c (längere, weite Stenose: $x = 2$; $\omega \cdot y = n$ ($n = 1, 2, 3, 4$)) eine Verzögerung von etwa 0,02 sec.

Je länger eine Stenose ist und je größer daher ihre wirksame Masse ist, desto eher ist eine Verlängerung der Pulslaufzeit und eine entsprechende Verlangsamung der Pulswellengeschwindigkeit zu erwarten. Diese Folgerung läßt sich auch allgemein aus den Ortskurven ablesen, da meist die Phasenwinkel umso größere positive Werte aufweisen, je größer die wirksame Masse der Stenose (hier durch den Parameter y ausgedrückt) ist.

Neben den bereits an anderer Stelle²⁰ und in Abschnitt 1 beschriebenen Eigenschaften der Pulse ist in Abb. 7 und in Abb. 8 noch ein weiteres typisches Merkmal der IS.-Pulse zu erkennen^{3, 5, 6, 9}. Die Anstiegszeit der Pulse von der Basis bis zum Gipfel ist sowohl im zentralen wie im peripheren Puls verlängert, wenn im Schlauch eine Stenose vorliegt. Diese Verlängerung ist im peripheren Puls deutlicher und kann unter Umständen manchmal auch nur im peripheren Puls zu beobachten sein.

Ferner ergibt sich aus Abb. 8, daß Stenosen mit wirksamer Masse ($y \neq 0$) im wesentlichen zu den gleichen Formänderungen führen, wie Stenosen mit sehr kleiner wirksamer Masse ($y = 0$). Die Unterschiede der Amplitudenhöhe der zentralen Pulse werden im folgenden Abschnitt besprochen.

Bezüglich der Einzelheiten der Berechnung und der Konstruktion der Pulse sei auf die ausführliche Darstellung in²⁴ verwiesen. Die Zeicheneinheiten der Abb. 7 und 8 sind willkürlich gewählt, sind aber bei allen Pulsen gleich.

Alle in diesem Abschnitt beschriebenen Abweichungen vom Normalzustand werden ausschließlich durch Reflexionsvorgänge im Schlauch hervorgerufen.

5. Der Eingangswiderstand der Aorta

Wie in Abb. 1 und 8 zu sehen ist, verändert sich auch der zentrale Puls, wenn im Schlauch eine Stenose vorhanden ist und die Strömung am Eingang des Schlauches unverändert ist. Der Puls gleicht dann formmäßig dem peripheren, da keine dikroten Wellen zu sehen sind. Die Amplitude des zentralen Pulses ist stark erhöht.

In grober Näherung läßt sich feststellen, daß die Pulse und auch der Eingangswiderstand des Schlauches durch eine Stenose im Schlauch so verändert werden, als sei der Gefäßschlauch verkürzt worden, bzw. als sei die Elastizität des Schlauches vermindert worden. Die zentralen Pulse bei IS. ähneln daher Pulsen, wie sie bei Arteriosklerose der Aorta beobachtet werden können.

Zur Untersuchung der Verhältnisse soll nun der Eingangswiderstand von Schläuchen betrachtet werden, in deren Mitte sich eine Stenose befindet. Die Gleichung für den komplexen Eingangswiderstand lautet dann (Es sei $\alpha l_A = \alpha l_B = \alpha l/2$):

$$\Re_{A/z} = \frac{\cos \alpha l + j \cdot F_1 \cdot \sin \alpha l + b}{F_1 \cdot \cos \alpha l + j \cdot \sin \alpha l - c} \quad (12)$$

wobei:

$$F_1 = \frac{2 \cdot F + x + j \cdot \omega \cdot y}{2 + F \cdot (x + j \cdot \omega \cdot y)}$$

$$b = c \cdot F$$

$$c = \frac{x + j \cdot \omega \cdot y}{2 + F \cdot (x + j \cdot \omega \cdot y)}$$

Im Falle einer Stenose ohne wirksame Masse ($y = 0$) entsteht eine bezüglich der reellen Achse spiegelsymmetrische Kurve, die in der Regel einer Pascalschen Schnecke oder einem Cardioid gleicht. In dem Beispiel der Abb. 9 (strichliert) ist insofern ein Sonderfall gezeigt, als die Spitze der cardioidartigen Kurve bei T_{180° nur eben angedeutet ist. Wichtig ist, daß die Hauptresonanz in dem Schlauch nicht wie normal bei T_{180° , sondern bei der doppelten Frequenz, entsprechend T_{360° auftritt. Da diese hohe Frequenz im Puls kaum in Erscheinung treten kann, ist dies der Grund, warum bei einer IS. keine dikroten Wellen zu beobachten sind. (Diese Begründung enthält die gleiche Aussage wie die in Abschnitt 1 gegebene.)

Im Falle einer Stenose mit wirksamer Masse ($y \neq 0$) treten mit der Frequenz zunehmende Überlagerungen über die geschilderte Ortskurve auf und stören daher deren Symmetrie. Die Abweichungen dieser Ortskurve kommen in dem Beispiel der Abb. 9 (strichpunktliert) zum Ausdruck und sind für die ersten Harmonischen relativ gering. Die allgemeinen Folgerungen gelten daher für Stenosen aller Art.

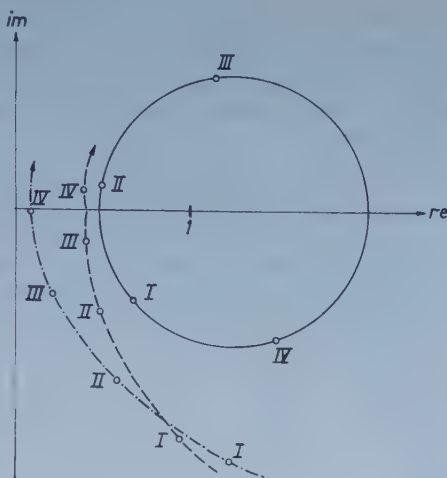


Abb. 9. Ortskurven R_A/z eines Schlauches mit den Eigenschaften $(\alpha 1)_1 = 50^\circ$ und $F = 0,5$. Ausgezogene Kurve: ohne Stenose; strichpunktiert: mit einer Stenose ($x = 2, \omega_n \cdot y = n$); strichliert: mit einer Stenose ($x = 2, y = 0$) in der Mitte des Schlauches.

Wie an anderer Stelle beschrieben, setzt sich die Gesamtleistung L_a des Ventrikels aus einem Gleich-Anteil und einem Wechsel-Anteil zusammen²²:

$$L_a = u_m \cdot i_m + \sum_1^n (U_n \cdot I_n/2) \cdot \cos \varphi_{R_n}$$

wobei: u_m ... mittlerer Druck

i_m ... mittlere Stromstärke

U_n ... Druckamplitude der n-ten Harmonischen

I_n ... Störungsamplitude der n-ten Harmonischen

φ_{R_n} ... Phasenwinkel der Ortskurve des Eingangswiderstandes

$n = 1, 2, 3, 4 \dots$ Ordnungszahl der Harmonischen

Unter Voraussetzung gleichbleibenden Schlagvolumens kann allgemein folgendes gesagt werden: Durch eine Stenose im Schlauch ändert sich die Ortskurve des Eingangswiderstandes so, als ob αl und F verkleinert worden wäre (vgl. Abb. 9). Es wurde gezeigt²², daß jede derartige Veränderung zu einer Erhöhung des Wechsel-Anteiles der Ventrikelleistung und zu einer Erhöhung der Druckamplituden führen kann. Der Gleich-Anteil $u_m \cdot i_m$ soll hier nicht näher untersucht werden. Für den gesamten Wechsel-Anteil der Leistung folgt für die zentralen Pulse der Abb. 8 in relativen Werten

bezogen auf $L_{a \text{ norm}} = 100$: $L_{ab} = 109$ (Abb. 8 b, Stenose $y = 0$)
und $L_{ac} = 120$ (Abb. 8 c, Stenose $y \neq 0$).

Die durch die Stenose verursachte Zunahme des Wechsel-Anteiles der Herzleistung beträgt bei diesem Beispiel 9 % bzw. 20 %.

Aus diesen Werten folgt, daß von Stenosen mit dem gleichen Widerstandswert R_s (bzw. x) diejenigen eine höhere Mehrleistung vom Herzen fordern, die eine größere Länge (und wirksame Masse) haben.

Ähnliches gilt auch für die zentrale Druckamplitude: bei Stenosen mit dem gleichen Widerstandswert bewirken Stenosen mit größerer wirksamer Masse eine stärkere Erhöhung der zentralen Druckamplitude, als kurze und enge Stenosen mit kleiner wirksamer Masse.

6. Das Verhalten der Blutdruckwerte

In einem verlustfreien Schlauch ist der mittlere Blutdruck u_m an allen Stellen gleich hoch: dieses Verhalten ist auch im normalen Aorten-Femoralis-Schlauch beim Menschen gegeben. Schon Druckdifferenzen von 4 mm Hg zwischen A. Brachialis und A. Femoralis können als Beweis für ein Strömungshindernis gelten⁷. Auch der diastolische Blutdruck ist normalerweise, wie an anderer Stelle ausführlicher begründet wurde²⁴, wegen der Nichtproportionalität des Abschlußwiderstandes im ganzen Aorten-Femoralis-Schlauch konstant. Der systolische Druck ist jedoch normalerweise am Ende des Schlauches durch Überlagerung der primären und der reflektierten Welle höher als am Eingang des Schlauches²⁴, vgl. Abb. 2 und 8.

Ist zwischen den Meßstellen am Schlauch eine starre Stenose mit dem Widerstand R_s , so folgt für den mittleren Blutdruck vor u_{1m} und hinter u_{2m} der Stenose:

$$u_{1m}/u_{2m} = 1 + R_{sabs}/R_{eabs} \quad (13)$$

Ist i die Strömung durch Stenose und Abschlußwiderstand, so gilt $R_{eabs} = u_{2m}/i$ und $R_{sabs} = (u_{1m} - u_{2m})/i$. (Bezüglich des Index „abs“, s. weiter unten).

Es ist also die Mitteldruckdifferenz nicht nur vom Widerstand der Stenose, sondern auch vom Abschlußwiderstand abhängig. Je höher der Abschlußwiderstand ist, desto geringer ist bei konstantem R_{sabs} die Druckdifferenz $u_{1m} - u_{2m}$.

Sind die Widerstandsgefäße dehnbar, so ist der Widerstand druckabhängig; er sinkt mit steigendem Druck ab. Wie bereits ausführlich dargestellt^{24, 31}, ist für die Pulsationsvorgänge die Druckabhängigkeit des Widerstandes von großer Bedeutung. Da die Pulsationen um den mittleren Druck u_m erfolgen, ist für die Beziehung zwischen Druckänderung und Strömungsänderung das Verhalten des Widerstandes in dem entsprechenden Druck- und Strömungsbereich maßgeblich. Dieses Verhalten wird durch den differentiellen Wert des Widerstandes $R_{diff} = du/di$ charakterisiert. R_{diff} ist die Steigung der Widerstandskennlinie, die in dem Bereich um den mittleren Blutdruck näherungsweise als Gerade angenommen werden kann^{24, 31}.

Bei nicht dehnbarem Widerstand geht diese Kennlinie durch den Nullpunkt des Koordinatensystemes (Ordinate: Strömung, Abszisse: Druck; vgl. z. B. Abb. 11). Bei dehnbarem Widerstand schneidet die Kennlinie die Druckachse oberhalb des Nullpunktes. Der Druckwert, der diesem Schnittpunkt entspricht, wurde als u_F bezeichnet³¹, und ist die „Grundlinie“ der Pulsationsvorgänge (Abb. 2, 7 und 8), liegt also normalerweise ganz in der Nähe des diastolischen Druckes^{24, 31}. Der Wert einer solchen linearen Näherung wurde zwar bezweifelt und kritisiert^{33, 36}. Diese Kritik beruht jedoch auf einem Mißverständnis, da hierbei die Fragestellung des Anwendungsbereiches übersehen wird. Zur Untersuchung von Pulsationen ist die erwähnte lineare Näherung der Widerstands-

kennlinie in der Regel die genaueste und einfachste Methode, wie auch auf Grund experimenteller Ergebnisse näher begründet werden wird.

Ist u der Druck und i die Strömung in einem Widerstand R , so ist der absolute Wert des Widerstandes durch $R_{abs} = u/i$ und der differentielle Wert durch $R_{diff} = du/di$ definiert. Dies gilt sowohl für Stenosewiderstand, als auch für den Abschlußwiderstand eines Schlauches. Ist der Widerstand nicht dehnbar (z. B. eine starre zylindrische Stenose), so gilt die Identität $R_{abs} \equiv R_{diff}$.

Ist u_m die mittlere Druckamplitude, u_F die Basislinie des pulsierenden Druckes (wie oben definiert wurde) und u_m der mittlere Blutdruck, so ist demnach vor einer Stenose

$$u_{1m} = u_{1F} + \Delta u_{1m}$$

und hinter der Stenose

$$u_{2m} = u_{2F} + \Delta u_{2m}.$$

Für eine starre Stenose gilt nun:

$$\begin{aligned} R_{sabs} &= (u_{1m} - u_{2m})/i \\ \text{und} \quad R_{sdiff} &= (\Delta u_{1m} - \Delta u_{2m})/i. \end{aligned}$$

Da bei starren Stenosen $R_{sabs} = R_{sdiff}$ ist, ergibt sich

$$u_{1F} = u_{2F} \quad (14)$$

und daher, wie in ^{24, 31} gezeigt, in der Regel auch

$$u_{1D} = u_{2D}. \quad (14a)$$

Der diastolische Druck (u_D) ist vor und hinter der Stenose gleich hoch, oder zeigt nur einen geringen Unterschied. Tatsächlich kann diese zunächst überraschende Feststellung sowohl klinisch, als auch experimentell häufig beobachtet werden ^{2, 5, 6, 12, 15, 37}.

Ist die Stenose dehnbar, so ist für die Werte Δu des pulsierenden Druckanteiles der differentielle Wert des Stenosewiderstandes maßgebend. Es gelten dann dieselben Gleichungen wie oben, nur ist jetzt wegen der Dehnbarkeit der Stenose $R_{sdiff} < R_{sabs}$. Daraus folgt nun

$$u_{1F} > u_{2F} \quad (15)$$

und daher in der Regel auch

$$u_{1D} > u_{2D}. \quad (15a)$$

Ist demnach der diastolische Druck vor der Stenose wesentlich höher als hinter der Stenose, so kann dies darauf hindeuten, daß die Stenose dehnbar ist. Es ist jedoch zu vermuten, daß die Dehnbarkeit der Stenosen praktisch kaum eine wesentliche Rolle spielt. Lediglich bei Überwiegen einer kollateralen Strömung durch elastische Gefäße, könnte diese Beziehung von Bedeutung sein.

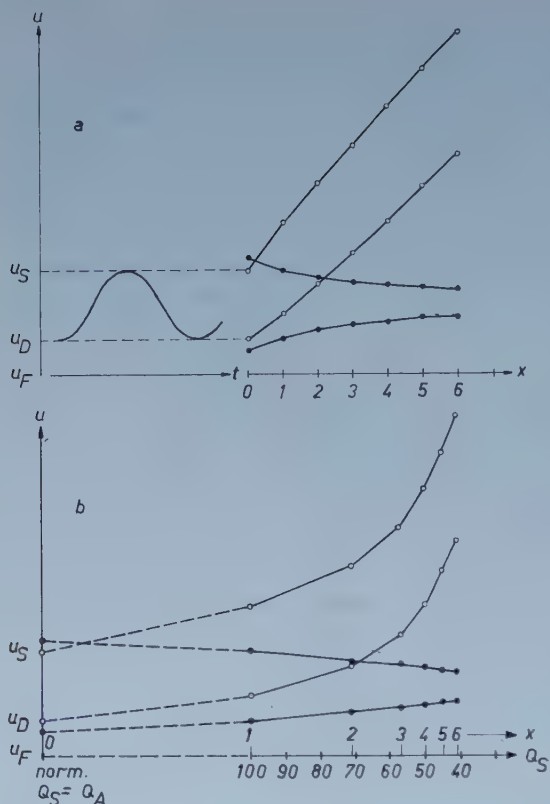


Abb. 10. Abhängigkeit der Blutdruckwerte vor (offene Kreise) und hinter (Punkte) einer Stenose von a) dem Parameter α und b) dem Querschnitt Q_s der Stenose. Nähere Beschreibung im Text.

Andere wichtige Gründe für größere Differenzen des diastolischen Druckes vor und hinter einer Stenose sollen im Folgenden besprochen werden.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Gleichung $u_D = u_F$ eine nur näherungsweise Gültigkeit hat. Abb. 8 bestätigt dies; allerdings ist die Abweichung in Abb. 8 gering.

Man muß nun berücksichtigen, daß bei sehr engen Stenosen stärkere Abweichungen von der Gleichung $u_D = u_F$ auftreten können, die auf Grund der eben gegebenen Darstellung zu Fehlschlüssen führen könnten.

Es sei ein sinusförmiger Strömungsimpuls

$$i(t) = a + a \cdot \sin \omega t$$

betrachtet, der auf den Eingang eines Schlauches wirkt. Die entstehenden sinusförmigen Druckpulsationen am Eingang ($u_1(t)$) und am Ende des Schlauches ($u_2(t)$), dessen Eigenschaften entsprechend dem Normalzustand $22, 24, 30$ mit $\alpha = 50^\circ$ und $F = 0,5$ gewählt wurden, können aus den Ortskurven \Re_A/z und u_1/u_2 berechnet werden.

In der Mitte dieses Schlauches befinde sich eine starre Stenose, deren wirksame Masse vernachlässigbar klein ist ($y = 0$). Abb. 10 a zeigt, daß

hier bereits im Normalfall ($x = 0$) infolge der Näherung der Pulse durch eine einfache Sinuswelle, u_D stark von u_F abweicht. (So starke Abweichungen kommen bei normalen Pulsen praktisch nie vor; die im Folgenden gezogenen Schlüsse gelten daher nur richtungsmäßig.)

Verengt man die Stenose in diesem Schlauch (vergrößert man die Parameter x), wobei bereits Werte von $x = 3$ als hochgradige Stenosen anzusehen sind, so zeigt sich, daß der diastolische Druck vor der Stenose stark ansteigt, während er sich hinter der Stenose nur gering ändert. Die Druckamplitude nimmt vor der Stenose zu, hinter der Stenose ab (s. Abb. 10 a). Je enger also eine Stenose ist, desto größer ist die Differenz der diastolischen Druckwerte vor und hinter der Stenose. u_F bleibt jedoch vor und hinter der Stenose immer gleich. Daß dennoch in der Regel Gl. 14 a gilt, d. h. wenn die Stenose nicht sehr eng ist, ergibt sich aus dem Folgenden. Die starke Differenz der diastolischen Druckwerte tritt nämlich erst bei sehr starker Einengung an der Stenosestelle ein, nimmt dann aber bei weiterer Einengung rasch zu¹². S. Abb. 10 b.

Die Beziehung des Parameters x zum Querschnitt Q_s der Stenose ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$x = R_s/z = \frac{8 \cdot \eta \cdot l_s \cdot \pi \cdot Q_A}{c \cdot \rho \cdot Q_s^2} \quad (16)$$

$z \dots$ Wellenwiderstand der Aorta;

$l_s \dots$ Länge der Stenose

$Q_A \dots$ Querschnitt der Aorta

$c \dots$ Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta.

Der Wert x hängt demnach in der Weise von dem Querschnitt und der Länge der Stenose ab, daß er bei gegebenem Querschnitt proportional der Länge und bei gegebener Länge proportional dem Quadrat des Querschnittes ist. Je kürzer die Stenose ist, desto enger muß sie sein (z. B. bei experimenteller Untersuchung), um überhaupt einen nennenswerten Effekt auf den Blutdruck und die Pulsform ausüben zu können. (Hierbei erweist sich der beschriebene Wert x als sehr praktisches Maß für diese Wirkung.)

Diese bekannte Tatsache wurde durch Experimente von Gupta und Wiggers bestätigt¹². Schnürt man ein Gefäß durch eine Ligatur ein (dies entspricht einer sehr kurzen Stenose), so tritt eine Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsform erst bei einer relativ starken Querschnittseinengung auf. Ist die Wirkung eingetreten, so kann man sie durch weitere Einengung außerordentlich rasch verstärken.

Dies wird auch durch Abb. 10 b gezeigt, wo die Blutdruckwerte der Abb. 10 a gegen den Querschnitt der Stenose aufgetragen sind. Die Länge der Stenose wurde hierzu als konstant angenommen (entspr. Gl. 16). Die Einheiten des Querschnittes sind willkürlich gewählt. Man erkennt in Abb. 10 b grundsätzlich, wie sich die Wirkung der Querschnittseinengung von einem bestimmten Wert an rasch verstärkt.

Die Messungen von Gupta und Wiggers¹² stimmen mit den Ergebnissen der Abb. 10 b im wesentlichen überein. Wenn man die Änderungen der Blutströmung durch die Stenose, die durch Abflüsse oberhalb der Stenose entstehen und den peripheren Widerstand beeinflussen, berücksichtigte, könnte völlige Übereinstimmung erzielt werden. Dies ist jedoch nur mit

großem Rechenaufwand möglich und ist praktisch kaum von Bedeutung.

Aus diesen Ableitungen folgt: Die aus den Gl. 14 und 14 a gezogenen Schlüsse, die nur dann gelten, wenn $u_D = u_F$, verlieren bei extrem engen Stenosen ihre Gültigkeit. Bei Abb. 8 ist in allen Kurven die Abweichung noch relativ gering; bei diesen Kurven wurde zur Berechnung ein Widerstand der Stenose gewählt, der gleich hoch dem peripheren Widerstand ist. Man kann daher diesen Wert ungefähr als Grenze angeben. Bei Stenosen, deren Widerstand höher als der periphere Widerstand ist, kann der diastolische Druck stärker von dem Druckwert u_F abweichen. Daß dieses Verhalten in vivo doch eher selten ist, zeigen die oben zitierten Arbeiten.

Die bisherige Entwicklung setzte voraus, daß der periphere Widerstand in normalen Grenzen liege (entsprechend $F = 0,5$).

Es soll nun, wieder näherungsweise mit Hilfe sinusförmiger Stromimpulse untersucht werden, welche Einflüsse eine starke Erhöhung des peripheren Widerstandes auf die Druckumformung durch eine starre Stenose hat.

Die Umformung u_s/u_{sr} durch eine Stenose ist durch Gl. 4 gegeben. Wird der Abschlußwiderstand sehr hoch, und geht damit F gegen Null, so wird $\mathfrak{G}_B \cdot z = j \cdot \operatorname{tg} \alpha l_B$ und

$$u_s/u_{sr} = 1 - \omega \cdot y \cdot \operatorname{tg} \alpha l_B + j \cdot x \cdot \operatorname{tg} \alpha l_B.$$

Für Stenosen ohne wirksame Masse ($y = 0$) folgt daher:

Für $\omega = 0$ ist, wenn $F \rightarrow 0$

$$|u_s/u_{sr}| = 1.$$

Das bedeutet: $u_{1m} = u_{2m}$

Für $\omega > 0$ ist unter den gleichen Bedingungen immer

$$|u_s/u_{sr}| \geq 1.$$

(Für Stenosen mit wirksamer Masse gilt diese Ungleichung nicht für alle Frequenzen. Im wesentlichen sind jedoch die Folgerungen auch hierfür anwendbar.)

Ist also der Druck vor einer Stenose

$$u_1 = u_{1m} + f_1(t)$$

und hinter der Stenose

$$u_2 = u_{2m} + f_2(t),$$

wo $f_1(t)$ und $f_2(t)$ die um den Mitteldruck schwankenden Pulsationen bedeutet, so folgt im Grenzfall $F \rightarrow 0$ auf Grund der eben gegebenen Beziehungen:

$$u_{1m} = u_{2m}$$

$$\text{und } f_1(t) \geq f_2(t)$$

Aus den letzteren Gleichungen folgt aber: ist der periphere Widerstand sehr hoch, so daß der mittlere Blutdruck vor und hinter einer Stenose kaum differiert, dann kann der diastolische Druck peripher der Stenose höher sein als vor der Stenose, da in diesem Sonderfall fast ausschließlich nur die Pulsationen, nicht aber der mittlere Blutdruck durch die Stenose verändert werden.

Somit sind alle Verhaltensmöglichkeiten des diastolischen Druckes einer Erklärung zugänglich.

Im allgemeinen ist $u_{1D} = u_{2D}$

Erst wenn der Widerstand der Stenose sehr hoch ist (höher als der periphere Widerstand), ist

$$u_{1D} > u_{2D}$$

Ist hingegen der periphere Widerstand sehr hoch, so kann sein

$$u_{1D} < u_{2D}$$

Für den mittleren Blutdruck vor und hinter einer Stenose gilt immer

$$u_{1m} > u_{2m}$$

(wenn man von dem Grenzfall $u_{1m} = u_{2m}$ absieht, der in vivo nie genau erreicht werden kann).

Das Verhalten des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude wird durch Abb. 10 gezeigt. Die Blutdruckamplitude ist peripher der Stenose immer kleiner als normal. Die Amplitude des zentralen Pulses kann höher oder gleich wie normal sein, nie aber niedriger (gleiches Schlagvolumen vorausgesetzt).

Normal sind die Druckamplitude und der systolische Druck des peripheren Pulses höher als die gleichen Werte des zentralen Pulses (s. Abb. 2 und 8). Bei Stenosen zwischen den Meßstellen können alle Übergänge bis zur typischen Verkleinerung der peripheren Druckamplitude und der Verminderung des peripheren systolischen Druckes auftreten. Sind die Amplitude und das systolische Druckmaximum des peripheren Pulses niedriger, als die des zentralen Pulses, so spricht dies für das Vorliegen einer Stenose. Mit Ausnahme ganz minimaler Stenosen (die praktisch kaum eine Bedeutung haben dürften) gilt daher für den systolischen Druck vor und hinter einer Stenose:

$$u_{1S} > u_{2S}$$

Dieses Verhalten ist bekannt und kann praktisch immer beobachtet werden.

7. Das Verhalten der Strömung im Bereich der Stenose

Da die Strömung im Bereich der Stenose, wie auch in den stromaufwärts und stromabwärts anschließenden Schlauchteilen den gleichen Wert i hat, folgt wegen $v_s = i/Q$, daß die Strömungsgeschwindigkeit v_s im Bereich der Stenose höher ist, als in den anschließenden Schlauchteilen. Der Druckabfall durch einen Widerstand ist bei laminarer Strömung jedoch unabhängig von der Strömungsgeschwindigkeit v_s , sondern wird nur durch den Wert des Widerstandes R_s und durch die Strömung i bestimmt. Bei allen Messungen, die nicht im Bereich der Stenose selbst durchgeführt werden, braucht daher die Änderung des Druckes auf Grund der Bernoullischen Gleichung nicht berücksichtigt zu werden.

Unter bestimmten Umständen kann nun der Wert des Widerstandes der Stenose von dem absoluten Wert der Strömungsgeschwindigkeit v_s

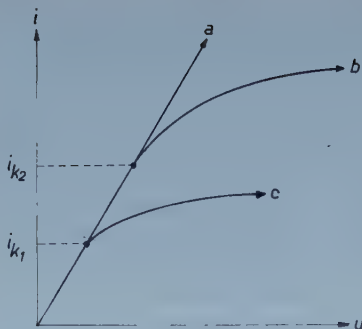


Abb. 11. Beeinflussung der Widerstandskennlinie (a) einer starren Stenose durch Turbulenz, wenn (b) die Stenose weit, und (c) die Stenose eng ist. Näheres siehe Text.

abhängig werden. Bis zu einem kritischen Wert v_{sk} gilt in einem starren Rohr das Poiseuillesche Gesetz und es ist $R_s = \text{const.}$ Steigt die Strömungsgeschwindigkeit über den kritischen Wert v_{sk} an, so tritt turbulente Strömung ein. Nun ist der Widerstand nicht mehr konstant, sondern nimmt als Funktion $R_s = f(v_s)$ der Strömungsgeschwindigkeit zu.

Es gilt für reinviskose Flüssigkeiten; für Blut kann die *Reynoldsche* Zahl kleiner sein:

$$v_{sk} = 1160 \frac{\eta}{\rho \cdot r} \quad (17)$$

Setzt man für η und ρ die entsprechenden Werte für Blut ein (s. Abschnitt 2) und formt Gl. 17 für Strömung i und Radius r der Stenose um, so ergibt sich eine Gleichung für den (kritischen) Radius r_k , bei dem bei gegebener (kritischer) Strömung i_k Turbulenz eintritt:

$$r_k = i_k / 127 \quad (18)$$

(Die Konstante 127 dieser Gleichung gilt für das cgs.-System)

Setzt man beispielsweise $i_k = 50 \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ in Gl. 18 ein, so ergibt sich, daß bei einem Radius von $r_k = 0,39 \text{ cm}$ turbulente Strömung eintritt. Diese Werte entsprechen etwa den bei Menschen gegebenen Verhältnissen.

Da der Widerstand einer starren Stenose bei turbulenter Strömung mit steigendem Druck zunimmt, gilt, wegen $u = f(i)$, im Bereich $i < i_k$:

$$R_{s\text{diff}} = R_{s\text{abs}}$$

und im Bereich $i > i_k$:

$$R_{s\text{diff}} > R_{s\text{abs}}$$

Die Verhältnisse sind hier also umgekehrt wie bei dehnbaren Widerständen. Zudem tritt an der Stelle des Überganges der laminaren zur turbulenten Strömung (i_k) ein Knick in der Kennlinie des Widerstandes auf. S. Abb. 11. Die Stärke dieses Knicks und die Steilheit des abbiegenden Astes der Kennlinie hängt von der Weite der Stenose ab. Bei einer engen Stenose ändern sich infolge $R_s = f(v_s)$ sowohl v_s als auch R_s in Abhängigkeit von der Strömung i stärker als bei weiteren Stenosen. Abb. 11 zeigt diese Verhältnisse schematisch.

Es ergibt sich auch, wie in Abb. 11 dargestellt, daß die Turbulenz eine stärkere Nichtlinearität der Kennlinie erzeugt, die bei weiteren Stenosen geringer ist, als bei engeren.

Bei pulsierender Strömung sind die Verhältnisse deswegen sehr kompliziert (und können daher hier nur andeutungsweise behandelt werden), da unter Umständen nur an den Gipfelpunkten der Strömungspulsation turbulente Strömung eintritt, und auch sonst immer die Stärke der Turbulenz in Abhängigkeit von der Pulsation der Strömung wechselt.

Bei weiten starren Stenosen ist zu erwarten, daß bei geringer Überschreitung der kritischen Werte aus Pulsanalysen zu hohe Werte für R_s , den Parameter x und daher zu kleine Werte für den Querschnitt der Stenose berechnet werden. Bei engen starren Stenosen sind wegen der starken Nichtlinearität der Widerstandskennlinie Verzerrungen im Puls hinter der Stenose zu erwarten und zu beobachten, die jede Analyse sinnlos erscheinen lassen. (Ist eine Stenose dehnbar, so tritt dadurch eine Abschwächung der Wirkung der Turbulenz ein.) Verzerrungen der Pulse hinter Stenosen (von hochfrequenten Überlagerungen infolge Wirbelbildung soll hier abgesehen werden) kommen in Form von Abflachungen des systolischen Druckgipfels zum Ausdruck. Diese Pulsform ist z. B. charakteristisch für den zentralen Puls bei Aortenstenose (z. B. ³⁴). De Vries und van den Bergh ⁸ fanden hinter künstlich intermittierend durchströmten Stenosen Pulse, die nicht nur eine systolische Abflachung, sondern sogar eine Depression aufweisen. (Auf Grund ihrer Angaben ergibt sich, daß bei allen Versuchen turbulente Strömung in den Stenosen herrschte.) In größerem Abstand von der Stenose kommen diese Merkmale nicht mehr zum Ausdruck ¹².

Zusammenfassend folgt daher: die turbulente Strömung in einer Stenose, die in vivo bereits bei relativ weiten Stenosen zu erwarten ist, kann die exakte Berechnung der Stenosemaße aus Pulsanalysen stören. Sind die kritischen Werte nicht zu stark überschritten, so ergeben sich fälschlich zu geringe Werte für den Querschnitt der Stenose. Sind jedoch die kritischen Werte bei sehr engen Stenosen stark überschritten, so ist eine Berechnung aus den Ortskurven vorläufig nicht möglich. In diesen Fällen können im poststenotischen Puls Verzerrungen (systolische Abflachung oder Depression) auftreten.

8. Die Einflüsse von kollateralen Gefäßen

Die Gefäße, die eine meist enge ⁴ Stenose überbrücken, können nicht, wie die Aorta, als verlustfreie Schläuche berechnet werden. Demnach kommt ihnen ein deutlich wirksamer Poiseuillescher Widerstand und eine von Länge und Querschnitt abhängige wirksame Masse zu. Daß durch Kollateralen naturgemäß eine Verlängerung der Pulslaufzeit zustandekommen kann, wurde bereits oben erwähnt.

Zur Abschätzung ihrer Wirkung auf den Blutdruck seien die Kollateralen als kurze dehnbare Rohre aufgefaßt. Dann kann auch die Summe aller Kollateralen und der Stenose in erster Näherung als ein einfaches dehnbares Stenoserohr aufgefaßt werden. Dann gilt die in Abschnitt 6 abgeleitete Regel,

daß der diastolische Druck vor einer dehnbaren Stenose höher ist, als hinter dieser. Dieser Effekt, der bei Vorliegen von Kollateralen tatsächlich zu beobachten ist, soll an anderer Stelle an einem Beispiel dargestellt werden.

Die durch Kollateralen ablaufenden Pulse sind wegen deren großer Längsdämpfung stärker abgeschwächt, als die gleichzeitig durch die Stenose laufenden. Daher überwiegt im peripheren Puls, wenn keine völlige Atresie vorliegt, meist die durch die Stenose laufende Komponente des Pulses. Bezüglich der aus den Ortskurven abzulesenden Ergebnisse gilt, daß Kollateralen im Sinne einer Erhöhung der wirksamen Masse der Stenose wirken. Genauere Aussagen können rein theoretisch kaum gegeben werden.

9. Zur experimentellen Erzeugung von Stenosen

Experimentelle Stenosen werden meist durch Schlingen oder kurze Drosseln erzeugt^{12, 16, 20}.

Bei solchen Versuchsanordnungen ergeben sich jedoch wegen der Kürze der Stenosen immer Bilder, die einer Stenose ohne nennenswerte wirksame Masse ($y = 0$) entsprechen.

Bindet man in die Aorta eines Tieres ein enges Röhrchen als Widerstand ein, so kann man Stenosen mit großer wirksamer Masse erzeugen. Die Form der Pulse weist hierbei in der Regel gegenüber kurzen Stenosen mit dem gleichen Poiseuilleschen Widerstand kaum einen auf den ersten Blick erkennbaren Unterschied auf. Hingegen ist das Bild der Ortskurven völlig verschieden und auch die effektive Pulslaufzeit durch die Stenose kann, wie in Abschnitt 4 abgeleitet wurde, Unterschiede aufweisen.

Eine wesentliche Schwierigkeit aller dieser Untersuchungen liegt darin, daß sich die Ergebnisse meist nur qualitativ auf die menschliche IS. übertragen lassen. Wie Tabelle 1 zeigt und wie in Abschnitt 3 abgeleitet, sind nämlich die Maße einer Stenose mit den bestimmbar Parametern x und y sowohl von den Größenverhältnissen des Gefäßsystemes, als auch von der Pulsfrequenz in relativ komplizierter Weise abhängig.

Daher wird auch eine endgültige Beurteilung der klinischen Brauchbarkeit der Untersuchung der IS. mit Hilfe der Berechnung und Analyse von Ortskurven, nur durch Messungen an Patienten gegeben werden können.

10. Übersicht und Folgerungen

Pulse werden in einem einfachen Schlauch und auch in der Aorta dadurch hervorgerufen, daß der systolische Impuls mehrmals am Anfang und am Ende des Schlauches reflektiert wird. Befindet sich in einem Schlauch bzw. in der Aorta eine Stenose, so wirkt diese als zusätzliche Reflexionsstelle. Da nun die Reflexionen rascher aufeinanderfolgen, entsteht durch Überlagerung der einzelnen Reflexionswellen an allen Stellen des Schlauches ein relativ einförmiger Puls.

Die Methode der komplexen Rechnung erlaubt es, für die Beziehung zweier gleichzeitig registrierter Pulse in einem Schlauch charakteristische Ortskurven zu berechnen. Die Form und die Größe dieser Ortskurven ist von den Eigenschaften des Schlauches abhängig. Bei Vorhandensein einer Stenose in einem Schlauch sind die Ortskurven auch von der Lage, der Länge und der Weite der Stenose abhängig. Es besteht daher unter Voraussetzung idealer Verhältnisse die Möglichkeit, Länge, Durchmesser und Lokalisation einer Stenose in einem Schlauch aus gemessenen Ortskurven zu bestimmen.

Unter idealen Verhältnissen ist zu verstehen: 1. Der Schlauch hat im ganzen Verlauf gleiche Eigenschaften und ist an seinem Ende mit einem Widerstand abgeschlossen. 2. Im ganzen Bereich des Schlauches und der Stenose herrscht laminare Strömung. 3. Die gesamte Strömung fließt sowohl durch die Stenose, als auch durch den Abschlußwiderstand.

Streng genommen trifft in vivo keine dieser Voraussetzungen zu. Im ganzen Bereich des Aorten-Femoralis-Schlauches befinden sich Abflüsse, so daß am Ende des Rohres nur ein Teilwiderstand zu finden ist. Fließt die ganze Blutströmung durch die Stenose, so entsteht bereits bei einer Verengung mit einem Durchmesser von etwa 0,8 cm turbulente Strömung. Tatsächlich fließt nun ein Teil des Blutes schon oberhalb der Stenose über den Kreislauf des Kopfes und der oberen Extremitäten ab. Möglicherweise kann dadurch die laminare Strömung durch eine Stenose erhalten bleiben. Kollaterale Gefäße aber bewirken durch ihre große wirk-same Masse eine so starke Dämpfung der durch sie laufenden Pulse, daß peripher der Stenose doch der Puls in der durch die Stenose allein verursachten Gestalt erscheinen kann.

Trotzdem die idealen Verhältnisse in vivo nicht gegeben sind, kann man daher doch zumindest näherungsweise Aussagen aus Pulsmessungen erwarten, die mit Hilfe keiner anderen Methode auch auf unblutigem Wege erlangt werden können.

Es wurde gezeigt, daß bei Messungen knapp vor und hinter einer Stenose die Ortskurve u_s/u_{sv} dann eher für eine kurze und enge Stenose spricht, wenn sie kreisförmig nach rechts zu verläuft. Ortskurven, die nach oben und links zu gebeugt erscheinen, weisen auf eine längere, meist weitere Stenose hin.

Bei Messungen, die in weiterem Abstand vor und hinter der Stenose durchgeführt werden (etwa Carotis-Tibialis posterior), bewirken kurze und enge Stenose eine Verdickung der normalen Ortskurvenellipse. Längere Stenosen führen zu spiraliger Deformation der Ortskurven, oder zu Ortskurven, die sich wie eine Spirale nach außen zu erweitern.

Mit Hilfe der dargestellten Berechnungen lassen sich folgende Merkmale der IS. modellmäßig darstellen und erklären.

1. Die charakteristische Form des zentralen und peripheren Pulses ^{1, 3, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 32, 37} kommt durch Erhöhung der Resonanzfrequenz im Schlauchsystem zustande.

2. Die Verlängerung der Pulsanstiegszeit ^{3, 5, 6, 9}, besonders des peripheren Pulses, kann auch im Modell nachgewiesen werden. Die Normalwerte bei Menschen sind ⁹: 0,13 bis 0,18 sec; bei der IS. können Werte von 0,17 bis 0,30 sec gemessen werden. Auch diese Erscheinung ist durch Überlagerung des Pulses durch Resonanzwellen erklärt.

3. Bekannt und für die Diagnostik wesentlich ist die Veränderung des mittleren Blutdruckes. Dieser ist peripher der Stenose immer niedriger als zentral. Der Druckunterschied ist umso geringer, je höher der periphere Abschlußwiderstand ist.

4. Sowohl klinisch als auch im Modell kann als Beweis für das Vorliegen einer IS. gelten, a) wenn die periphere Blutdruckamplitude niedriger als die zentrale ist und b) wenn der periphere systolische Druck niedriger als der zentrale ist.

Auf Grund der beschriebenen Untersuchungen am Modell ergeben sich weiterhin folgende diagnostische Hinweise.

5. Bei längeren, weiteren Stenosen kann es eher zu einer Verlängerung der an der Pulsflanke gemessenen Pulslaufzeit kommen, als bei kurzen, engen Stenosen. Auch dieser Effekt wird durch Resonanzerscheinungen im Schlauch hervorgerufen. (Änderungen der Pulslaufzeit können allerdings auch durch kollaterale Gefäße, wenn die Stenose sehr eng ist, oder durch druckabhängige Änderungen der Gefäßelastizität hervorgerufen werden.)

6. Bei starren, nicht sehr engen Stenosen ist der Unterschied der diastolischen Druckwerte vor und hinter der Stenose Null oder sehr gering. Dieses auffallende Verhalten wurde wiederholt beobachtet^{2, 5, 6, 12, 15, 37}. Es kann gezeigt werden, daß diese Erscheinung durch die Nichtproportionalität des peripheren Abschlußwiderstandes bedingt wird. Nur bei sehr engen Stenosen sowie bei elastisch dehnbaren Stenosen bzw. bei Vorliegen dehnbarer kollateraler Gefäße ist der diastolische Druck peripher der Stenose wesentlich niedriger als vor der Stenose. Ist der periphere Abschlußwiderstand sehr hoch, so kann der diastolische Druck hinter der Stenose sogar höher als vor der Stenose sein.

Der Vorteil der beschriebenen Methode der Berechnung von Ortskurven aus gemessenen Pulskurven besteht darin, daß damit keinerlei Voraussetzung bezüglich irgendeines bestimmten Modelles des Gefäßsystemes gemacht wird. Eine gemessene Ortskurve beschreibt lediglich die Beziehung zwischen zwei registrierten Pulsen.

Erst zur Auswertung dieser Ortskurven muß ein mathematisches Modell zu Hilfe genommen werden.

In dieser Studie wurden die charakteristischen Ortskurven gezeigt, die sich bei Vorhandensein einer Stenose in einem Schlauch ergeben. Da sich mit Hilfe dieses Modelles eines einfachen Schlauches mit einer Stenose alle wesentlichen Charakteristika des IS.-Pulses darstellen lassen, ist zu hoffen, daß trotz einiger Einschränkungen die Ortskurvenmethode für klinische Zwecke anwendbar gemacht werden kann.

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden theoretischen Studie ist, zu untersuchen, inwieweit die aus der Literatur bekannten Änderungen der Pulsform, der Pulslaufzeit und des Blutdruckes bei Aortenisthmusstenose mit Methoden der theoretischen Physik erklärt werden können.

Es zeigt sich hierbei, daß praktisch alle der genannten Veränderungen modellmäßig erfaßbar sind.

Besonders kann eine genauere Begründung für die Änderung der Pulsform und das Verschwinden der dikroten Wellen im arteriellen Puls bei Aortenisthmusstenose gegeben werden. Diese Änderung der Pulsform ist von den

Abmessungen und der Lokalisation der Stenose abhängig, so daß umgekehrt die Möglichkeit gegeben erscheint, aus der Pulsform Rückschlüsse auf die Abmessungen einer Stenose und unter Umständen auch auf die Lokalisation derselben zu machen. Da Veränderungen der Pulsgestalt sowie die Umformung von Pulsen im Gefäßsystem mit Hilfe der Berechnung von Ortskurven am besten erfaßbar sind, wurde in dieser Studie ausführlicher untersucht, welchen Einfluß Widerstände in einem Schlauch auf die Ortskurven der Pulsumformung haben.

Wieweit eine klinische Anwendung der beschriebenen Methoden und Ergebnisse, die eine Analyse der Pulsform gestatten, erfolgversprechend ist, wird jedoch erst eine praktische Erprobung zeigen.

Liste der wichtigsten der verwendeten mathematischen Symbole:

- α Phasenmaß pro Längeneinheit; $\alpha = \omega/c$
 η Viskosität
 κ Volumselastizitätsmodul
 ϱ Dichte
 φ Phasenwinkel
 ω Kreisfrequenz; $\omega = 2 \cdot \pi \cdot f$
 c ideale Pulswellengeschwindigkeit; $c = \sqrt{\kappa/\varrho}$
 c_m an der Pulsflanke gemessene Pulswellengeschwindigkeit
 f Frequenz; Hz
 F Formfaktor; $F = z/R_e$
 f_m Meßfehler der Pulslaufzeit an der Pulsflanke
 f_v Differenz der Phasenlaufzeit und der idealen Pulslaufzeit
 \mathfrak{G} komplexer Leitwert; $\mathfrak{G} = 1/\mathfrak{X}$
 i Strömung; $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
 \mathfrak{J} komplexe Strömung
 j $j = \sqrt{-1}$
 k Reflexions- oder Stoßfaktor
 l Länge
 L wirksame Masse
 Q Querschnittsfläche
 R Widerstand
 \mathfrak{X} komplexer Widerstand
 t Zeit
 t_r ideale Pulslaufzeit
 t_{cm} an der Pulsflanke gemessene Pulslaufzeit
 t_v Phasenlaufzeit
 u Druck
 \mathfrak{U} komplexer Druck
 v Phasengeschwindigkeit
 v_s Strömungsgeschwindigkeit; $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$
 x Parameter für den Widerstand einer Stenose in einem Schlauch;
 $x = R_s/z$
 y Parameter für die wirksame Masse einer Stenose in einem Schlauch;
 $y = L_s/z$
 z Wellenwiderstand eines Schlauches mit dem Querschnitt Q ; $z = c \cdot \varrho/Q$

Summary

By means of a simple model made of tubing the behaviour of pressure pulse and blood pressure in cases of aortic isthmostenoses was theoretically analyzed and interpreted. The results of the investigation suggest the possibility of determining the length, width, and location of aortic stenoses by an analysis of the pressure pulse.

Résumé

A l'aide d'un tuyau d'expérience très simple on analyse et on explique théoriquement le comportement du pouls et de la pression sanguine pendant une sténose de l'isthme aortique. Le résultat montre aussi qu'il est possible en principe de donner des résultats concernant la longueur, la largeur et la position d'une sténose de l'aorte en se basant sur l'analyse du pouls.

Schrifttum

- 1 Bing, R. J., J. C. Handelsman, J. A. Campbell, H. E. Griswald u. A. Blacklock, *Ann. Surg.* **128** (1948): 803 — 2 Blackford, L. M., *Arch. Int. Med.* **41** (1928): 702 — 3 Blumgart, H. L., J. S. Lawrence u. A. C. Ernestene, *Arch. Int. Med.* **47** (1931): 806 — 4 Broden, B. u. J. Karnell, *Acta radiol.* **1958**, Suppl. 165 — 5 Brown, G. E., O. Th. Clagett, H. B. Burchell u. E. H. Wood, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **23** (1948): 352 — 6 Brown, G. E., A. A. Pallok, O. Th. Clagett u. E. H. Wood, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **23** (1948): 129 — 7 Bühlmann, A., *Direkte Blutdruckmessung beim Menschen*. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958 — 8 De Vries, H. K. u. J. W. van den Bergh, *Cardiologia* **33** (1958): 195 — 9 Fanjoux, J., G. Oustrières, P. Vernant u. J. Mathey, *Arch. mal. coeur* **50** (1957): 833 — 10 Gadermann, E., H. Jungmann u. L. Zuckschwerdt, *Dtsch. med. Wschr.* **84** (1959): 1056 — 11 Grimsehl, *Lehrbuch der Physik*, Bd. 1, 16. Aufl. Leipzig 1955 — 12 Gupta, T. Ch. u. C. J. Wiggers, *Circulation* **3** (1951): 17 — 13 Hardung, V., *Arch. Kreislaufforsch.* **29** (1959): 77 — 14 Heckmann, K., *Elektrokymographie*, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959 — 15 Hull, E., *Amer. Heart. J.* **35** (1948): 980 — 16 Jungmann, H. u. E. Gadermann, *Zschr. Kreislaufforsch.* **46** (1957): 835 — 17 Kapal, E., F. Martini u. E. Wetterer, *Zschr. Biol.* **104** (1951): 75 — 18 Kenner, Th., *Arch. Kreislaufforsch.* **29** (1959): 268 — 19 ders., *ebda.* **48** (1959): 570 — 20 ders., *ebda.* **48** (1959): 730 — 21 ders., *Wien. Klin. Wschr.* **71** (1959): 788 — 22 ders., *Zschr. Biol.* **111** (1959): 178 — 23 Kenner, Th. u. R. Ronniger, *Zschr. Biol.* **111** (1960): 367 — 24 dies., *Arch. Kreislaufforsch.* Im Druck — 25 Lewis, Th., *Heart.* **16** (1933): 205 — 26 Lindner, A. u. R. Ronniger, *Arch. Kreislaufforsch.* **22** (1955): 72 — 27 McDonald, D. A. u. M. G. Taylor, *J. Physiol.* **137** (1957): 87 P — 28 Porjé, I. G., *Acta. phys. Scand.* **13** (1946), Suppl. 42 — 29 Randall, J. E. u. R. W. Stacy, *Amer. J. Physiol.* **187** (1956): 94 — 30 Ronniger, R., *Arch. Kreislaufforsch.* **21** (1954): 127 — 31 ders., *ebda.* **22** (1955): 332 — 32 Scheele, *Berlin. Klin. Wschr.* **7** (1870): 32 — 33 Sinn, W., *Die Elastizität der Arterien und ihre Bedeutung für die Dynamik des arteriellen Systemes*. Akad. d. Wiss. u. Lit. Abh. d. math.-naturwiss. Klasse **1956**, Nr. 11 — 34 Smith, J. E., I. Hsu, J. M. Evans u. L. G. Lederer, *Amer. Heart. J.* **58** (1959): 527 — 35 Wetterer, E., *Verh. Dtsch. Ges. Kreislforsch.* **16** (1950): 206 — 36 Wezler, K. u. W. Sinn, *Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes*. Aulendorf 1953 — 37 Woodbury, R. A., E. E. Murphy u. W. F. Hamilton, *Arch. Int. Med.* **65** (1940): 752.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Belgrad

Einfluß von hoher Anpassungstemperatur in Herbst und Winter auf die Erscheinung des Winterschlafes bei *Citellus citellus* L.

Von Marko Davidović und Dragutin Popesković

Mit 1 Abbildung

Eingegangen am 21. Juni 1960

Einleitung

Unsere früheren Untersuchungen haben gezeigt, daß europäische Ziesel sich bei einer Temperatur von 30°C im Herbst und Winter aufhalten, wenn sie die Möglichkeit haben, die verschiedenen Umgebungstemperaturen in dieser Zeit frei zu wählen. Dann halten sie keinen Winterschlaf¹. Es ist auch aus älteren Arbeiten bekannt, daß der Winterschlaf bei höheren Umgebungstemperaturen nicht eintreten kann². Überhaupt spielt die Außentemperatur bei der Erscheinung des Winterschlafes eine bedeutende Rolle³.

Es ist aber bis jetzt nicht festgestellt worden, wie die Anpassung des Winterschläfers einer hohen Umgebungstemperatur während der Winterschlafperiode auf sein Verhalten einwirkt, wenn er, nach einem längeren Wachzustand im Herbst und Winter, im Januar einer niedrigen Außentemperatur ausgesetzt wird. Mit anderen Worten, tritt der Winterschlaf nur im Herbst und frühen Winter, also zu bestimmter Jahreszeit ein oder kann ein Winterschläfer auch im Frühling und Sommer einschlafen, wenn er zuvor seine Lethargie nicht abgeschlafen hat?

Dieses Problem ist für die Ökophysiologie des Winterschlafes von Bedeutung. Auch für uns war es von besonderem Interesse und wir geben hier zu seiner Lösung einen experimentellen Beitrag.

Methodik

Die Versuche haben wir am europäischen Ziesel — *Citellus citellus* L. — durchgeführt. Diese Tiere sind für unsere Experimente erreichbar, denn sie besiedeln zahlreich die Ebene des Banats und der Bačka und lassen sich ziemlich gut im Laboratorium halten.

Unsere Versuche wurden an zwei Gruppen von Tieren durchgeführt. Eine dieser Gruppen hat von September 1958 bis 15. Januar 1959 bei der Außentemperatur von 28° – 30°C ohne Einschlafen gelebt. Die zweite Gruppe war

gleichzeitig der Umgebungstemperatur von 20°—22° C angepaßt worden. Die Körpertemperatur bei den Tieren dieser Gruppe war nie unter 30° C gesunken. Die erste Gruppe bestand aus dreizehn, die zweite aus vier Tieren.

Nach dem 15. Januar haben wir alle Tiere in einen kalten Raum (2—10° C) gebracht und ihr Verhalten beobachtet. Im gleichen Raum schliefen mehrere Ziesel, die noch im Oktober und November 1958 in Lethargie gesunken waren.

Ergebnisse der Versuche

Unsere Resultate sind auf Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Verhalten der Ziesel in einem kalten Raum nach einer längeren Anpassung an die Umgebungstemperatur von etwa 30° C in Herbst und Winter

| Versuch | Anpassungs- temperatur im Herbst und Winter in °C | Dauer der Anpassung in Monaten | Physiologischer Zustand des Tieres nach der Übertragung in den kalten Raum | Zeitdauer, nach der die Hypoth. entsteht in Stunden | Dauer der Hypothermie in Stunden | Körper- temperatur in der Hypo- thermie in °C | Umgebungs- temperatur während der Hypothermie in °C | Bemerkungen |
|---------|---|--------------------------------------|--|--|--|--|---|-------------|
| 1 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 146 | 116 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 2 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 82 | 132 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 3 | 28—30 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |
| 4 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 61 | 109 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 5 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 29 | 103 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 6 | 28—30 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |
| 7 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 9 | 69 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 8 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 17 | 31 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 9 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 65 | 29 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 10 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 6 | 40 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 11 | 28—30 | 3,5 | Hypothermie | 48 | 50 | 4—10,5 | 2—10 | eingegangen |
| 12 | 28—30 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |
| 13 | 28—30 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |
| 14 | 20—22 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |
| 15 | 20—22 | 3,5 | Hypothermie | 96 | 24 | 8—10 | 8—9 | eingegangen |
| 16 | 20—22 | 3,5 | Wachzustand | | | | | eingegangen |
| 17 | 20—22 | 3,5 | Wachzustand | | | | | überlebt |

Von siebzehn Tieren waren zehn in eine tiefe Hypothermie gesunken, die anderen blieben wach. Die abgekühlten Ziesel konnten aber diesen Zustand nicht ertragen und alle gingen in einem Zeitabschnitt von ein bis sechs Tagen ein. Wir haben die übriggebliebenen wachen Tiere drei Wochen beobachtet. In dieser Zeit ist nur ein Tier eingegangen und bei den anderen war die Körpertemperatur immer normal, sie sank nie unter 35° C.

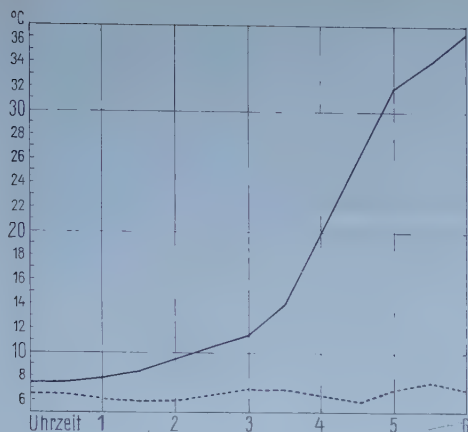


Abb. 1. Die Kurve der Erwärmung des Ziesels aus künstlicher Hypothermie. Die ausgezogene Linie stellt die Körpertemperatur dar. Die gestrichelte Linie bezeichnet die Raumtemperatur.

Dann waren die wachen Tiere künstlich bis auf eine Körpertemperatur zwischen $6,5^{\circ}\text{C}$ — 8°C abgekühlt und in denselben Raum gebracht worden. Dadurch wollten wir prüfen, ob der Winterschlaf bei diesen Tieren künstlich verursacht werden kann. Die Resultate dieser Versuche werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Verhalten der künstlich abgekühlten Ziesel-Citellus citellus, nach dreimonatiger Anpassung an die Raumtemperatur von etwa 30°C zur Zeit des Winterschlafes

| Versuch | Körpertemperatur vor der künstlichen Abkühlung in $^{\circ}\text{C}$ | Körpertemperatur in der Hypothermie in $^{\circ}\text{C}$ | Temperatur des kalten Raums in $^{\circ}\text{C}$ | Zeitdauer der Erwärmung in Stunden | Körpertemperatur nach der Erwärmung in $^{\circ}\text{C}$ | Bemerkungen |
|---------|--|---|---|------------------------------------|---|---|
| 1 | 37,5 | 8 | 4 | — | — | eingegangen 42 Stunden nach der Abkühlung |
| 2 | 37 | 7 | 5 | 7 | 37 | erwärmen sich selbständig |
| 3 | 36,5 | 7,5 | 6,5 | 6 | 36,5 | " |
| 4 | 36 | 6,5 | 6 | 9 | 34 | " |
| 5 | 37,5 | 8 | 6,6 | 4 | 36 | " |
| 6 | 38 | 7 | 7,5 | — | — | eingegangen nach 5 Stunden in der Hypothermie |

Wir konnten den Winterschlaf bei unseren Tieren künstlich nicht hervorrufen, obgleich sie im Herbst und Winter nicht geschlafen haben. Von sechs Tieren waren zwei eingegangen und vier andere haben sich aus einer tiefen Hypothermie bei niedriger Raumtemperatur von selbst erwärmt. Wie die Kurve der Erwärmung verläuft, ist aus Abbildung 1 zu entnehmen.

Wir sehen eine S-förmige Kurve, die für den Prozeß der Erwärmung aus künstlicher Hypothermie oder aus natürlichem Winterschlaf charakteristisch ist. Am Anfang erfolgte die Erwärmung langsam, von $11-12^{\circ}\text{C}$ bis 32°C der Körpertemperatur entwickelte sie sich viel schneller. In dieser Zwischenzeit bildet das Tier größte Eigenwärme und erwärmt sich am schnellsten. Nach 32°C verlangsamt sich wieder der Prozeß der Erwärmung und der Wärmebildung. Die Kurve in der Abbildung stellt den Lauf der Erwärmung bei dem Tier Nr. 3 dar. Alle anderen Tiere erwärmen sich in ähnlicher Weise.

Besprechung der Ergebnisse

Auf Grund unserer Beobachtungen können wir behaupten, daß der Winterschlaf bei *Citellus citellus* L. nur in bestimmter Jahreszeit eintreten kann. Für eine normale Entwicklung des Winterschlafes bei *Citellus citellus* L. muß das Tier ausschließlich im Herbst oder im frühen Winter einschlafen. Die Anpassung an eine höhere Umgebungstemperatur in dieser Periode verhindert die Lethargie im Januar und später. Zwar sinken 58,8 % aller Tiere in eine tiefe Hypothermie; aber das ist kein echter Winterschlaf, sondern eine Abkühlung vor dem Tode, die unsere Ziesel nicht länger ertragen konnten, sondern bald darauf eingingen. Die anderen Tiere bleiben unter denselben Umständen wach und kämpfen erfolgreich mit ihrer chemischen Wärmeregulation gegen die Kälte. In allen Fällen verhalten sie sich ähnlich wie echte Homoiothermen bei niedrigen Raumtemperaturen. Es ist nicht möglich auf Grund unserer Resultate zu sagen, welche Veränderungen die Anpassung an höhere Außentemperaturen und der Wachzustand der Tiere im Herbst und Winter im Organismus eines Winterschläfers erzeugen. Es ist aber mit Sicherheit zu behaupten, daß diese Veränderungen sehr tiefgreifend sind und daß sie wesentliche physiologische Eigenschaften dieser Tiere erfassen.

Man kann hier von einem inneren Faktor sprechen⁷. Nach unserer Meinung handelt es sich um innersekretorische Drüsen, besonders um Schilddrüse und Nebennieren. Vor einigen Jahren haben zwei serbische Verfasser nachgewiesen, daß die erwähnten Drüsen die Hauptrolle in der Erscheinung des Winterschlafes spielen^{4, 5}. Den Ergebnissen der Versuche dieser Verfasser zufolge kann ein Winterschläfer ohne Nebennieren weder einschlafen noch aufwachen und sich auch nicht erwärmen. Nach der Einspritzung von Cortison oder Desoxycorticosteron entwickelt sich der Winterschlaf vollkommen normal. Bei mehreren Untersuchungen über die Wirkung der Schilddrüse auf die Erscheinung des Winterschlafes wurde festgestellt, daß die Fütterung der Ziesel mit trockenem Schilddrüsenewebe in der Winterschlafperiode die Lethargie verhindert. Diese Angaben haben auch andere Verfasser bestätigt⁶. Die Übereinstimmung der Ergebnisse verschiedener Verfasser überzeugt uns von der Richtigkeit der erwähnten Befunde. Wir nehmen deshalb an, daß die Rolle der innersekretorischen Drüsen in der Erscheinung des Winterschlafes damit klargestellt ist.

Die Ziesel, die während der Lethargieperiode an höhere Umgebungstemperaturen angepaßt wurden und im Wachzustand überwinterten, verhalten sich nach dem 15. Januar ähnlich Tieren, denen die Nebennieren bei den Versuchen anderer Verfasser exstirpiert wurden. Nach unserer Meinung verursacht die Anpassung an höhere Raumtemperaturen während der Winterlethargieperiode bei *Citellus citellus* L. eine Störung im „Mechanismus des Winterschlafes“, der mit ihrer innersekretorischen Funktion in einer engen Verbindung steht. Deshalb kann die Lethargie sich nach dem 15. Januar nicht normal entwickeln, obgleich die Tiere unter Außentemperaturumständen waren, die das Eintreten des Winterschlafes ermöglichten. Es bedarf aber weiterer Versuche, um diese Erscheinung eingehender zu erklären.

Zusammenfassung

Der Winterschlaf kann bei *Citellus citellus* L. bei niedrigen Raumtemperaturen nach dem 15. Januar nicht eintreten, falls das Tier im Herbst und frühen Winter einer höheren Umgebungstemperatur von 30° C angepaßt worden war und seine Lethargie nicht abgeschlafen hatte. Zu gleicher Zeit und in gleichem Raum schliefen die Ziesel, die im Herbst normal in Lethargie gesunken waren, ganz ruhig. Es ist also für eine normale Entwicklung des Winterschlafes unumgänglich nötig, daß der Winterschläfer in einer bestimmten Jahreszeit bzw. im Herbst oder im frühen Winter einschläft. Später, im Januar, kann die Lethargie bei ihm nicht eintreten.

Zwar sanken mehr als 50 % unserer Versuchstiere in eine aufgezwungene Hypothermie; sie konnten jedoch diesen Zustand nicht längere Zeit ertragen und gingen nach einigen Tagen ein, ohne daß es ihnen möglich war, sich wieder zu erwärmen.

Die anderen Tiere, die wach blieben, wurden künstlich tief abgekühlt und ihr Verhalten beobachtet. In diesem Fall konnten sich 66,6 % aller Tiere spontan erwärmen und ihren homöothermen Zustand wieder herstellen. Der Rest ging in der gleichen Zwischenzeit wie die spontan abgekühlten Ziesel ein, ohne sich zu erwärmen.

Es handelt sich hier jedenfalls um ein physiologisches Saisonphänomen, das bei den Winterschläfern in Form der Winterlethargie in einer bestimmten Jahreszeit vorkommt und im Laufe der phylogenetischen Entwicklung dieser Säugetiere entstanden ist.

Summary

Ground squirrels (*Citellus citellus*), maintained during autumn and winter months at a high environmental temperature of 30° C, are unable to hibernate when exposed to cold in January or later.

Résumé

Les Spermophiles maintenus pendant les mois d'automne et d'hiver à une température ambiante élevée de 30° C, se montrent incapables d'hiberner lorsqu'on les expose, en janvier ou plus tard, au froid extérieur.

Schrifttum

- 1 Davidovich, M., Arch. bioloških nauka, 2 (1950): 114 — 2 Merzbacher, L., Erg. Physiol. 3 (1904): 214 — 3 Eisentraut, M., Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen. Jena 1956 — 4 Vido-
vich, V. L. and V. Popovich, J. Endocrin. 11 (1954): 125 — 5 Popovich, V., V. Vidovich et V. Vidovich, Compt. rend. Soc. biol., 52 (1957): 1738 — 6 Kayser,
Ch., Compt. rend. Soc. biol., 52 (1957): 982 — 7 Lachiver, F. et Ch. Kayser,
Compt. rend. Soc. biol., 53 (1958): 1807.

Die Bedeutung von Erbanlagen für die Lösung entwicklungsgeschichtlicher und histologischer Probleme, dargestellt an Beispielen aus dem Gebiet der Augenpigmentierung

Von K. Magnussen, Bremen

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 23. Juni 1960

Das Pigment des menschlichen bzw. des Säugetierauges besteht, wie allgemein bekannt ist, aus dem ontogenetisch schon früh ausgebildeten Pigment des äußeren retinalen Blattes (Lamina externa) des Augenbechers, das aus dem Ektoderm stammt, und aus dem sich später entwickelnden Pigment der Chorioides und des Irisstromas, das mesodermaler Herkunft ist.

Beim menschlichen Embryo ist retinales Pigment schon im Alter von etwa 6 Wochen nachzuweisen (*Clara*). Der Zeitpunkt ist jedoch, wahrscheinlich durch Erbanlagen bedingt, bei verschiedenen untersuchten Embryonen nicht gleich. (Bei Embryonen von 8—9 mm Länge wurden schon Pigmentspuren gesehen, bei solchen von 11 mm Pigmentierung des ganzen retinalen Blattes, dagegen bei anderen von 14 mm Länge erst spärliche Pigmententwicklung. Vgl. *Keibel-Elze* und *Lauber*.) Die Bildung von Pigmentkörnchen beginnt am Augenbechergrund und setzt sich dann zum Pupillarrand hin fort. In der 14. Woche etwa entwickelt sich aus dem Epithel der *Musc. sphincter pupillae*.

Das mesodermale Pigment entwickelt sich später. In der Chorioides sind Pigmentzellen vom 7. Embryonalmonat an zu beobachten. (*Clara*). Das Irisstroma neugeborener Kinder in Mitteleuropa ist noch so wenig pigmentiert, daß die Farbe der Iris mit ihrem noch zarten Stroma etwa schieferblau wirkt. Erst in den ersten Monaten bis Jahren nach der Geburt zeigt die Iris, deren Stroma allmählich dichter wird, makroskopisch mehr oder weniger braunes bis gelbes Pigment, wodurch die Irisfarbe dunkel- bis hellbraun, grau oder grünlich bis blau erscheint.

Ein besonderes Problem stellte in diesem Zusammenhang das Pigment des *Musc. sphincter pupillae* dar. Während alle anderen Muskelgewebe des Körpers aus dem Mesoderm stammen, entwickeln sich die Zellen des *M. sphincter* und des *M. dilatator pupillae* aus den Zellen des retinalen Blattes, also aus ektodermalen Zellen.

Lauber hat schon 1908 durch umfangreiche entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen den Beweis für die ektodermale Abstammung des Sphincterpigmentes erbracht, indem er nachwies, daß das Gewebe der Sphincteranlage bereits zu einer Zeit der menschlichen Embryonalentwicklung

Pigment enthält, in der sich im Auge noch keinerlei mesodermales Pigment befindet. Während sich dann später die Pigmentierung der mesodermalen Pigmentzellen entwickelt, wird das Pigment im Sphincter schon wieder vermindert.

Diese Beobachtung benutzte *Lauber* als Argument für die ektodermale Herkunft des Sphinctergewebes.

Die Entwicklung des ektodermalen Pigmentes vor der des mesodermalen gibt die Möglichkeit, die beiden Pigmentarten in ihrer Ontogenese zu unterscheiden. Bei den komplizierten genetischen Verhältnissen in der Augenpigmentierung des Menschen ist die Methode von *Lauber* vielleicht die einzige, die beim Menschen exakt durchgeführt ist.

Eine andere Möglichkeit, die Herkunft des Pigmentes in einem Gewebe nachzuweisen, gibt uns die Genetik. Die Voraussetzung dafür ist das Bestehen von Erbanlagen, die eine Art von Pigment, das mesodermale oder das ektodermale unterdrücken, so daß die entsprechenden Gewebe dadurch pigmentfrei bleiben, während nur das nicht beeinflusste Pigment sich entwickeln kann. Solche Erbanlagen stehen uns heute beim Kaninchen zur Verfügung.

Seit einigen Jahrzehnten ist die Rasse der Weißen Wiener-Kaninchen bekannt, die besonders von *Nachtsheim* untersucht wurde. Bei dieser Rasse wird durch das rezessiv erbliche Gen x das mesodermale Pigment vollständig unterdrückt. Die reinerbigen Tiere haben weißes Fell und blaue Augen, denn das ektodermale (retinale) Pigment im Auge ist voll entwickelt, während das mesodermale im Stroma und in der Chorioides fehlt. (Auch das Haarpigment ist mesodermal).

Diese Weißen Wiener sind also ein geeignetes Objekt für die Untersuchung des Sphincterpigmentes. Schon 1945 konnte nachgewiesen werden, daß die Sphincteranlage beim neugeborenen Weißen Wiener-Kaninchen deutlich pigmentiert ist, daß sich im Laufe der ersten Lebenswochen die Muskelzellen differenzieren, und daß die Pigmentierung mit dem Wachstum des Sphincter langsam schwächer wird, aber auch beim erwachsenen Tier (im Alter von über 3 Jahren) noch nachweisbar ist, wenn auch sehr schwach und fast nur noch im pupillaren Teil des Muskels^{5a}.

Wenn der Sphincter bei einem Tier, in dem sich durch das Gen x keinerlei mesodermales Pigment entwickeln kann, Pigment enthält, muß dieses ektodermaler Herkunft sein.

Die ontogenetischen Verhältnisse liegen beim Kaninchen ähnlich wie beim Menschen. Auch dort ist schon ektodermales Pigment im Auge nachzuweisen, ehe im Irisstroma eine Spur von Pigment zu beobachten ist. *Danneel* fand schon bei Embryonen von 12—14 Tagen das erste Pigment. Die Iris entwickelt sich beim Kaninchen erst sehr spät. Beim neugeborenen Tier, auch bei stark pigmentierten Rassen, wurden keine pigmentierten Stromazellen beobachtet (*Danneel*, *Nachtsheim*). Als frühesten Termin setzt *Danneel* bei den stark pigmentierten Alaska und Blauen Wienern etwa den 8. Tag nach der Geburt an. An unserem eigenen Tiermaterial fanden wir z.T. schon

im Alter von 4 Tagen schwach pigmentierte Melanophoren. (Tragzeit der Kaninchen im Durchschnitt 30 Tage.) Die Augen öffnen sich etwa am 9. Tag. Mit umfangreichen Schnittserien wäre es sicher auch bei pigmentierten Kaninchenrassen möglich, nach der Methode von *Lauber* die ektodermale Herkunft des Sphinterpigmentes nachzuweisen.

Da damals noch keine Erbanlage bekannt war, die das ektodermale Pigment unterdrückt, wurde ein anderes Gen, durch das das ektodermale Pigment aufgehellt wird, während das mesodermale nur wenig verändert erscheint, zum Ergänzungsbeweis herangezogen: der Marderfaktor, kombiniert mit dem Albino-Gen. Erwartungsgemäß zeigte sich bei Tieren mit diesen Erbanlagen eine sehr schwache Pigmentierung des Sphincter, und zwar nur bei ganz jungen Tieren. Nach wenigen Wochen ist kaum noch Pigment im Sphincter festzustellen^{5a}.

Seit 1949 besitzen wir nun eine neue Mutation, die beim Kaninchen die Fellfarbe, beim vollpigmentierten Tier kaum, bei hellpigmentierten Rassen z. T. wenig beeinflusst, während die Augenfarbe dieser Tiere rot ist. Dieser isolierte Augenalbinismus beim Kaninchen zeigt starke Ähnlichkeit mit dem Albinismus solum bulbi des Menschen. Bei jungen Tieren aller Farbrassen und bei erwachsenen hell pigmentierten erscheint die Iris makroskopisch rein rot, bei älteren, stärker pigmentierten Tieren bläulich bis schwach bräunlich. Die Anomalie vererbt sich einfach rezessiv^{5b-c}.

Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich, daß das Gen „*ra*“ (rot-äugig) das ektodermale Pigment unterdrückt: Das Epithel (retinales Blatt) ist pigmentfrei. Außerdem ist die Entwicklung des mesodermalen Pigmentes gehemmt: Die mesodermalen Pigmentzellen sind schwächer als normal pigmentiert, ihre Fortsätze sind feiner. Bei den durch das Gen *d* (blau, d. h. Graufärbung von Fell und Augen) veränderten Melanophoren der „blauen“ Rassen bleibt deren besondere Grundstruktur unter Einfluß des Gens *ra* erhalten: Die Fortsätze sind so stark verkürzt, daß die Zellen „verklumpt“ wirken (vgl. *Danneel*). An diesen durch das Gen *d* veränderten Zellen zeigt sich am deutlichsten eine Verkleinerung der Melanophoren durch das Gen *ra*. Pigment ist jedoch in diesen Zellen vorhanden (vgl. Abb. 2).

Das Gen *ra* gab damit die Voraussetzung für die ergänzende Prüfung der Sphinterpigmentierung, die 1945 bei der Bearbeitung der Weißen Wiener noch nicht möglich war.

Da das ektodermale Pigment fehlt, ist die Pigmentierung der Iris so schwach, daß die mesodermalen Pigmentzellen im Totalpräparat auch bei starker mikroskopischer Vergrößerung gut beobachtet werden können. (Ungefärbter Irissektor mit allen Schichten, Glyzeringelatine^{5e}.) Dabei ist der innere (pupillare) Teil des Musc. sphincter rascher und besser zu übersehen als in langen Schnittserien. Und gerade dieser Teil ist wichtig, da sich dort nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Kaninchen am längsten Spuren von Pigment nachweisen lassen. Bei den verschiedenen so untersuchten Farbrassen, auch bei den am stärksten pig-

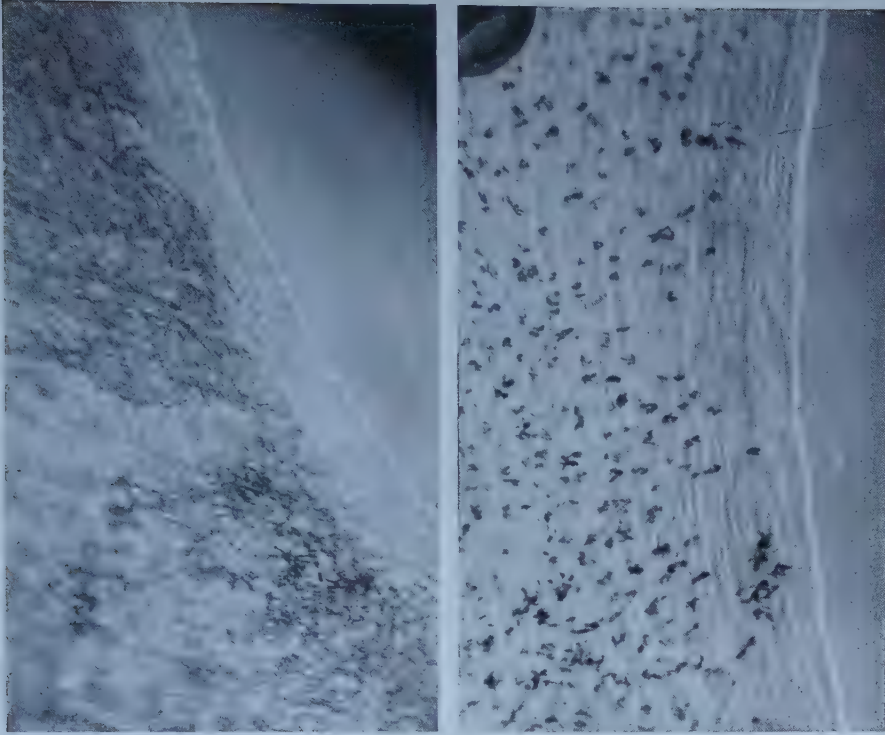


Abb. 1. Vollpigmentiertes Tier (2 Jahre). Abb. 2. Blausepiarasse (9 Mon.).
Ausschnitte aus Irissektorpräparaten, ca. 120 \times vergrößert.

mentierten, zeigte sich keinerlei Pigment im Sphincter. Wo außerhalb der deutlich erkennbaren Sphincterfasern Pigmentzellen im Stroma zu erkennen sind, haben sie stets die charakteristische Form der mesodermalen Melanophoren und nicht die gekörnte Struktur des normalen (ektodermalen) Sphincterpigmentes.

Abb. 1 und 2 zeigen ungefärbte Irissektorpräparate mit allen Schichten (Glyzeringelatine), davon als Ausschnitt die Pupillarzone. Abb. 1 stammt von einem vollpigmentierten wildfarbigen Tier (am stärksten pigmentierte Rasse) im Alter von 2 Jahren. Im Stroma sind die durch *ra* stark verfeinerten Melanophoren mit den charakteristischen langen Fortsätzen zu erkennen. Im unpigmentierten pupillaren Teil der Iris sind die Sphincterfasern sichtbar. (Beim Weißen Wiener sind im Alter von 3 $\frac{1}{2}$ Jahren noch deutlich erkennbare Pigmentkörnchen im pupillaren Teil des Sphincter vorhanden ^{5a}.)

Abb. 2 zeigt ein entsprechendes Präparat von einem 9 Monate alten Tier der Blausepiarasse. Die Melanophoren des Stromas zeigen unter Einfluß von Gen *d* eine starke Verkürzung ihrer Fortsätze, durch das Gen *ra* eine Verkleinerung der Zellgröße. Im pupillaren Teil sind die Sphincterfasern deutlich sichtbar als glashelle Zone. (Beim Weißen Wiener ist der

pupillare Teil des Sphincter im Alter von 7 Monaten noch von dunklen Pigmentkörnchen durchsetzt^{5a}.)

Das Fehlen von Pigment im *Musc. sphincter* von *ra*-Tieren (ektodermales Pigment unterdrückt) bestätigt also die ektodermale Herkunft des Sphincterpigments ebenso wie die Pigmentierung des Sphincter beim Weißen Wiener (mesodermales Pigment unterdrückt). Die Genetik kann also die entwicklungsgeschichtliche und histologische Forschung ergänzen und zur Lösung von Problemen aus diesen Gebieten beitragen.

Nicht nur die spezielle Frage nach der Herkunft des Sphincterpigmentes hat die Forschung beschäftigt, sondern das umfassendere Problem: In welchen Zellen werden die Pigmente des Auges gebildet?

So hat z. B. *Danneel* nach umfangreichen entwicklungsgeschichtlich-histologischen Studien die Vermutung ausgesprochen, daß das Pigment des Irisstromas nicht in den Melanophoren selbst entstände, sondern in den Zellen des retinalen Pigmentblattes gebildet würde (also ektodermal wäre) und von dort, durch die Melanophoren aufgenommen, in den Bereich des Irisstromas gelangte. Er beobachtete am Kaninchenauge, daß zuerst die (ektodermalen) Pigmentepithelzellen dicht pigmentiert sind, und daß zwischen den hinteren Stromazellen zunächst schwach pigmentierte Melanophoren auftreten, während sich in den vorderen Irisschichten erst später Pigment zeigt. Das legt diesen Schluß nahe. Mit histologischen Methoden ist beim normal pigmentierten Auge wohl kaum eine Entscheidung für oder gegen diese Hypothese zu fällen.

Zieht man jedoch die histologischen Befunde bei den beiden Pigmentmutationen *x* und *ra* heran, so ergibt sich folgendes:

Beim Weißen Wiener ist das Pigmentepithel dicht pigmentiert. Außerdem zeigt nur das Gewebe des *Musc. sphincter* (u. des *M. dilatator*) pupillae, besonders beim jungen Tier, Pigmentierung. Das Stroma bleibt zeitlebens frei von Pigment. Die Augen sind blau.

Beim *ra*-Kaninchen ist das „Pigmentepithel“ ohne Pigment. Außer ganz vereinzelt kaum gefärbten Körnchen unbekannter Herkunft und Bedeutung im Bereich des Epithels ist keine Spur von ektodermalem Pigment festzustellen. In den Stromazellen der Iris dagegen ist Pigment vorhanden, wenn auch in verminderter Menge, und zwar vor allem in der vorderen Grenzschicht. Auch in der Chorioides, besonders in den lateralen Bezirken des Bulbus, ist Pigment zu beobachten.

Wenn die Pigmentepithelzellen unpigmentiert sind, während Melanophoren der vorderen Grenzschicht Pigment enthalten, kann das Pigment also nicht aus ersterer Schicht stammen. Das Fehlen des Pigmentes in den mesodermalen Pigmentzellen des Weißen Wieners allein hätte die Annahme einer ektodermalen Herkunft des Stromapigmentes noch nicht widerlegen können. Es hätte ja eine Hemmung des Pigmenttransportes

in den Melanophoren vorliegen können. Durch den Vergleich der histologischen Befunde bei den Trägern der Anlage x und der Anlage ra ergibt sich jedoch ein eindeutiges Ergebnis. Wir müssen danach eine Pigmentbildung sowohl in den ektodermalen Pigmentepithelzellen wie in den mesodermalen Melanophoren annehmen. Ob es eine Wechselwirkung oder irgend eine andere Beziehung zwischen ektodermalen und mesodermalen Geweben gibt, ist damit aber noch nicht entschieden. An der Lösung dieses Problems wird z. Z. gearbeitet.

Vielleicht ist es in diesem Zusammenhang von Interesse, darauf hinzuweisen, daß es möglich ist, durch Kombination der Gene ra und x (beide homozygot) einen Albino ohne Albinoanlage zu züchten. Durch x wird das mesodermale Pigment unterdrückt, durch ra das ektodermale. Das Ergebnis ist ein weißes Tier mit roten Augen, das, mit echten Albinos gekreuzt, pigmentierte Nachkommen mit pigmentierten Augen liefert. Die Züchtung gelang bereits 1952^{5c}.

Zusammenfassung

Durch ein rezessives Gen ra , das das ektodermale Pigment unterdrückt, wird das Pigmentepithel pigmentfrei, während Melanophoren im Stroma und in der Chorioides, wenn auch schwächer als normal, pigmentiert sind. Der Musc. sphincter pupillae in solchen Augen ist unpigmentiert. Das ergänzt die schon früher geführten Beweise für die ektodermale Herkunft des Sphincterpigmentes. Das Pigment in den mesodermalen Melanophoren des Irisstromas kann nicht aus dem ektodermalen Pigmentepithel stammen, denn bei den ra -Tieren fehlt das ektodermale Pigment, während in den mesodermalen Melanophoren Pigment ausgebildet ist. Die Frage einer Beziehung zwischen ektodermalen und mesodermalen pigmentbildenden Geweben bleibt nach diesen Beobachtungen noch offen.

Summary

Pigmented epithelium is rendered free of pigment by a recessive gene ra suppressing the ectodermal pigment. Melanophores within the stroma and the chorioides remain pigmented, although to a subnormal degree. The musc. sphincter pupillae in such eyes carries no pigment. This corroborates the already existing evidence for the ectodermal derivation of the sphincter pigment. The pigment of the mesodermal melanophores in the stroma of the iris cannot be derived from the ectodermal pigmented epithelium, because ectodermal pigment is absent in ra animals while pigment is produced in the mesodermal melanophores. These observations still leave open the possibility of a relationship existing between ectodermal and mesodermal tissues producing pigment.

Résumé

Grâce à un gène récessif „ ra “ qui annihile le pigment ectodermique, l'épithélium pigmentaire ne comporte plus de pigments tandis les mélanophores dans le stoma et la choroïde sont pigmentées bien qu'un peu plus faiblement qu'à l'ordinaire. Dans de tels yeux, le musc. sphincter pupillae n'est pas pigmenté. Ceci complète les preuves déjà mentionnées concernant l'origine ectodermique du pigment du sphincter. Le pigment dans les mélanophores mésodermiques du stroma de l'iris ne peut pas provenir de l'épithélium pigmentaire ectodermique.

car chez les animaux „ra“ le pigment ectodermique manque tandis que dans les mélanophores mésodermiques il existe. La question d'une relation entre les tissus générateurs de pigments ectodermiques et mésodermiques reste ouverte après ces observations.

Schrifttum

- 1 Clara, M., Entwicklungsgeschichte des Menschen, 5. Aufl. Leipzig 1955, S. 467 — 2 Danneel, R., a) Zschr. Vererbungsl. **71** (1936): 231; b) Erg. Biol. **18** (1941): 55 — 3 Keibel-Elze, C., Normentafel 1908 — 4 Lauber, H., Graefes Arch. **1908** 68 — 5 Magnussen, K., Zschr. Zellf. a **33** (1945): 408. b) Zschr. Morph. u. Anthropol. **44** (1952): 127. c) ebda. **46** (1954): 24. d) ebda. **49** (1959): 306. e) ebda. **50** (1959): 103 — 6 v. Möllendorff, W., Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Band 3/2 (Lauber u. Kolmer, Das Auge). Berlin 1936, 183 — 7 Nachtsheim, H., a) Biol. Zbl. **1933**, 53; b) Die Erbanlagen des Säugetierauges, in: Handbuch der Erbbiologie des Menschen III, 1. Berlin 1940, 543.

Aus dem Physiologischen Institut der Justus Liebig-Universität Gießen

Das Verhalten der Rückenmarks- und Rektaltemperaturen bei zeitlich abgestufter Aortenabklemmung*

Von W. Blasius und D. Walther **

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 27. Juni 1960

Im Zuge unserer Versuche, den Einfluß der Temperatur auf die Leistungs- und Erholungsfähigkeit der Ganglienzellen des Rückenmarkes, d. h. auf die „maximale Funktionszeit“ und die „Schwundzeit“ (Blasius² 1950), zu bestimmen, studierten wir zunächst das Temperaturverhalten des Rückenmarkes vor, während und nach einer zeitlich begrenzten Abklemmung der Aorta. Dabei schien uns wichtig, neben der Rückenmarks- auch die Rektaltemperatur zu verfolgen. Zudem interessierte uns die Frage, ob eine Beziehung zwischen dem Beginn der postischämischen Hyperämie, welcher am Temperaturverhalten abgelesen werden kann, und der Dauer der vorangehenden Ischämie besteht. Ferner sollte die laufende Registrierung der Temperatur im Rückenmark Aufklärung darüber geben, ob nach Adrenalingaben, bei denen Blasius³ (1951) und Blasius und Thron⁴ (1954) erhebliche Verlängerungen der maximalen Funktionszeit und Verkürzungen der Schwundzeit gesehen hatten***, mithin eine Verbesserung der Leistungs- und Erholungsfähigkeit der Ganglienzellen zustande kam, ob unter diesen Bedingungen eine Temperatursenkung im Rückenmark eintritt. Denn ein Temperaturabfall könnte die Verlängerung der maximalen Funktionszeit u. U. erklären¹¹. Es sei schon hier vorausgeschickt, daß eine nennenswerte Temperatursenkung nicht beobachtet werden konnte, und daß die von Blasius³ früher (1951) ge-

* Herrn Professor Dr. Paul Hoffmann in Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

*** Hirsch und Mitarb. (Pflügers Arch. 262 [1956]: 413—418) nehmen auf Grund von Versuchen am isolierten Katzenkopf an, daß Adrenalin und Noradrenalin auf die Ganglienzellen der Hirnrinde keinerlei Wirkung haben. Diese Untersuchungen wurden aber am ruhenden Substrat durchgeführt, wobei als Kriterium der Ganglienzelltätigkeit die Potentiale der Hirnrinde (Dendritenpotentiale) aufgezeichnet wurden. Bei unseren Untersuchungen wurde dagegen die Wirkung auf die tätige Ganglienzelle des Rückenmarkes studiert, wodurch sich wahrscheinlich die Unterschiede in den Befunden erklären.

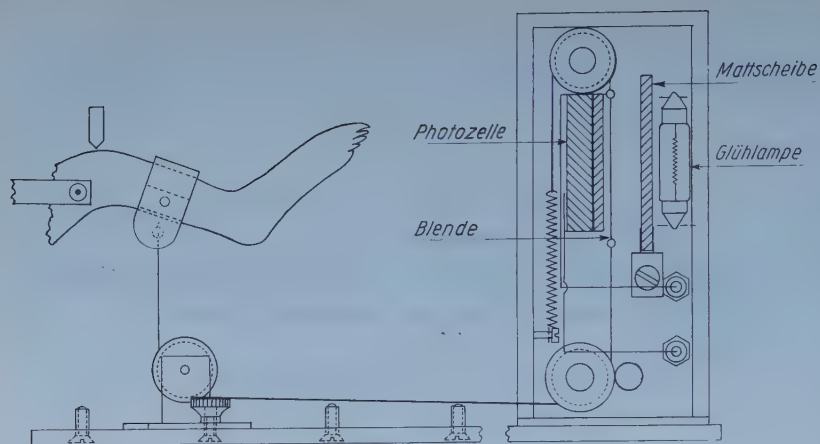


Abb. 1. Anordnung der photoelektrischen Reflexregistrierung.

bene Erklärung der Adrenalinwirkung auf die tätigen Ganglienzellen des Rückenmarkes durchaus zu Recht besteht.

Daß die Ischämie eine Abnahme der Temperatur im ischämisierten Organ herbeiführt, ist durch Untersuchungen verschiedener Autoren belegt. Über den Verlauf der Rückenmarkstemperatur bei Ischämie liegen noch keine Ergebnisse vor. Es kann jedoch auf Versuche an anderen Organen hingewiesen werden. Thauer und Crispens¹² untersuchten kürzlich das Verhalten der Fingertemperatur nach völliger Drosselung der arteriellen Blutzufuhr. Sie fanden bereits nach einer Abklemmzeit von 20 Minuten eine Auskühlung der Extremität um $7,5^{\circ}\text{C}$ bei einer Umgebungstemperatur von 22°C , wobei die Differenz gegenüber der Lufttemperatur nur noch $2,0$ – $2,6^{\circ}\text{C}$ betrug. Bei einer arteriellen Unterbrechung der Blutzufuhr im Bereich der Leistengegend beobachteten Green und Mitarbeiter⁷ einen maximalen Temperaturabfall im Quadrizeps von 4°C nach Ablauf von $4\frac{1}{2}$ Stunden. Nach einer Ischämiezeit von 5 Stunden sah Gzgzjan⁸ eine Abnahme der Temperatur in der Unterschenkelmuskulatur des Hundes von sogar 20°C . Erwähnt sei, daß Pichotka und Mitarbeiter⁹ den exponentiellen Abfall der Rektaltemperatur nach Ischämie zur Sauerstoffspannung des Blutes in Beziehung bringen konnten.

Methodik

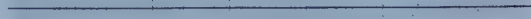
Die vorliegenden Versuche wurden an 11 Stallkaninchen verschiedener Rasse und beiderlei Geschlechtes durchgeführt; Alter der Tiere 11 bis 18 Monate, Gewicht 2,5 bis 3,0 kg. Als Narkotikum wurde den Tieren eine 25 %ige Urethanlösung in einer Dosierung von 0,8 g/kg Körpergewicht subkutan injiziert.

Nach Einbinden je einer Kanüle in die Trachea und in die V. jugularis wurde eine Laparotomie vorgenommen und ein Aortenstempel nach der Methode von Blasius² (1950) angelegt. Zum Zwecke einer gleichmäßigen Auslösung des Quadrizepsreflexes wurden die Femurcondylen des in Rückenlage befindlichen Tieres in eine Eisenklemme eingespannt, die durch ein Gestänge fest mit dem Operationstisch verbunden war. Mit Hilfe eines elektromechanischen Hammerwerkes konnte in gleichmäßigem Takt durch Fall eines Reflexhammers ein Schlag auf die Patellarsehne ausgeübt werden. Die Unterschenkelausschläge des Tieres wurden mit einer photoelektrischen Direktschreibung verzeichnet, wobei der Unterschenkel über einen Seilzug einen Schieber betätigt, der im Maße des Vorschubes eine Photozelle der Belichtung einer elektrischen Lampe

1. Registrierung eines rhythmisch ausgelösten Quadripseigenreflexes.



2. Temperatur im Rückenmark.



3. Sekundenmarkierung.



4. Temperatur im Rektum.



5. Zeitmarke für die Abklemmdauer.



Abb. 2. Registrierbeispiel eines Normalversuches.

aussetzt (vgl. Abb. 1). Der Photostrom wurde mit Hilfe eines Direktschreibers (Fa. Hellige, Freiburg) amplitudengetreu registriert. Die Temperaturmessung im Rückenmark und Rektum geschah mit Hilfe von NTC-Halbleiterwiderständen (Fa. Deutsche Philips GmbH, Wetzlar), die in feine Kanülen eingebaut waren. Diese Halbleiterwiderstände erhöhen mit sinkender Temperatur ihren Widerstand, dessen Größe mit dem Galvanometer des Direktschreibers registrierbar ist. Eine NTC-Nadel wurde unterhalb des Reflexzentrum im Bereich der Segmente L 3—L 4 in das Rückenmark eingestochen. Eine zweite NTC-Nadel für die Temperaturmessung im Rektum war mit einer Metallolive versehen und wurde 5—6 cm tief in den Enddarm eingeführt. Die Empfindlichkeit der Temperaturregistrierung wurde so eingestellt, daß 1 mm Ausschlag des Messinstrumentes auf dem Papier 0,1° C entsprach.

Zur Bestimmung der Rückenmarks- und der Rektaltemperatur während temporärer Abklemmung der Bauchaorta wurden 8 Versuche durchgeführt, bei denen die Aortenabklemmung stets direkt oberhalb der Aa. renales vorgenommen wurde. Bei jedem Tier wurde zunächst die maximale Funktionszeit F_m und die auf diese folgende Schwundzeit S_{F_m} bestimmt (Registrierbeispiel s. Abb. 2). Nach einem Zeitraum von 15 Minuten, der zur Herstellung des Ausgangszustandes ausreichend ist, wurden Versuche mit steigenden Abklemmzeiten (bis zu 3 Minuten Dauer) unternommen. Am Ende der Versuchsserie wurde die Aorta oberhalb der Aa. renales mit einer Kocher-Klemme bis zu 22 Min. abgeklemmt, wobei Rückenmarks- und Rektaltemperatur fortlaufend registriert wurden. Während der Versuche wurden die Tiere mit einer Heizlampe (100 Watt) im Abstand von 15 cm zur Körperoberfläche erwärmt, um die Umgebungstemperatur des Tieres auf etwa 22° C zu halten.

Bei drei Versuchen zur Prüfung der Adrenalinwirkung wurden zuerst unter Ausgangsbedingungen die F_m - und S_{F_m} -Zeiten und nach intravenöser Injektion von Suprarenin (10—300 γ pro Tier) dieselben Zeiten nochmals bestimmt. Zwischen der intravenösen Injektion und der Aortenabklemmung wurde stets ein Zeitintervall von 60 Sekunden eingehalten. Nach einem Abklemmversuch warteten wir mit der nächsten Abklemmung solange, bis die Ausgangstemperatur wieder erreicht war.

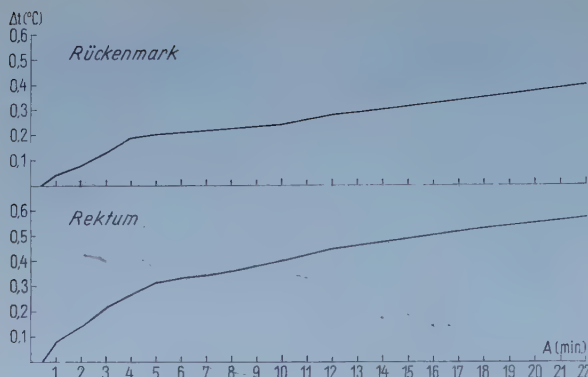


Abb. 3. Abhängigkeit der Temperatursenkung Δt in $^{\circ}\text{C}$ im Rückenmark und im Rektum von der Abklemmdauer A . Ausgezogene Kurven: Durchschnittswerte von 144 Einzelversuchen an 8 Tieren.

Die Berechnung des q -Wertes, der nach Blasius² (1950) ein reziprokes Maß für die Leistungsfähigkeit der Ganglienzellen darstellt, geschah nach der Formel

$q = \frac{\log S_{Fm}}{Fm \cdot \log e}$, in der S_{Fm} die jeweilige Schwundzeit und Fm die maximale Funktionszeit bedeutet.

Ergebnisse

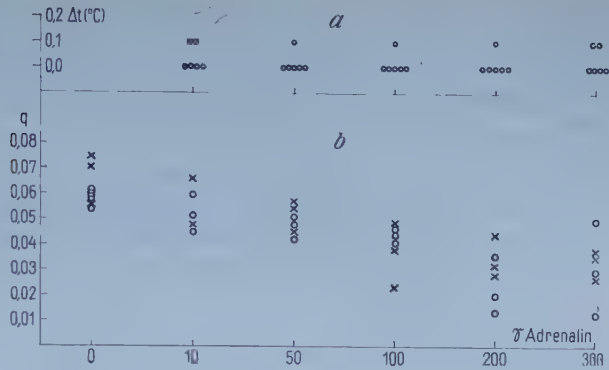
1. Rückenmarks- und Rektaltemperatur bei zeitlich abgestufter Abklemmdauer A der Aorta

Unter einer durch Abklemmung der Bauchaorta hervorgerufenen Ischämie kommt es sowohl im Rückenmark als auch im Rektum zu einem Abfall der Temperatur. Dabei wird die Temperatursenkung Δt mit zunehmender Abklemmdauer immer ausgeprägter, wie die Mittelwertskurven der Abb. 3 beweisen, die aus 144 Einzelwerten von Versuchen an 8 Tieren konstruiert worden sind. Bemerkenswert ist, daß die Temperatursenkung im Rektum ein deutlich größeres Ausmaß erfährt als im Rückenmark. Bei unseren Versuchen fiel die Temperatur im Rektum bei einer Abklemmdauer von 22 Minuten um durchschnittlich $0,58^{\circ}\text{C}$, während die Temperatursenkung im Rückenmark unter denselben Bedingungen nur $0,39^{\circ}\text{C}$ betrug. Im Bereich steigender Abklemmdauer von 20 Sekunden bis 5 Minuten nimmt die Temperatursenkung relativ stärker zu als bei höheren Abklemmzeiten. Diese Verhältnisse gelten sowohl im Rückenmark wie im Rektum. Abklemmzeiten unter 20 Sekunden riefen keinerlei Temperatursenkung hervor.

2. Verhalten der Temperatursenkung Δt und des q -Wertes unter steigenden Adrenalindosen

Das Temperaturverhalten im Rückenmark bei steigenden Adrenalindosen (10–300 μ pro Tier) zeigt Abb. 4 a. Man erkennt, daß die Temperatursenkung Δt , die in 30 Einzelversuchen an 3 Tieren gemessen wurde, bei steigenden Adrenalindosen in nur 7 Fällen einen Wert von $0,1^{\circ}\text{C}$ erreicht, während in allen übrigen Fällen die Temperatur völlig konstant

Abb. 4. a: Δt des Rückenmarkes bei steigenden, intravenös gegebenen Adrenalinindosen. b: Verhalten der q -Werte bei steigenden, intravenös gegebenen Adrenalinindosen. (30 Einzelversuche an 3 Tieren; x zweiter Versuch am gleichen Tier.)



blieb. Dabei verhält sich die Temperatur im Rektum völlig gleichsinnig wie die im Rückenmark.

Ganz in demselben Sinne, wie dies von Blasius³ (1951) und von Blasius und Thron⁴ (1954) beobachtet worden war, stieg in unseren Versuchen die maximale Funktionszeit F_m nach intravenöser Adrenalingabe quantitativ an, und die Schwundzeit S_{F_m} fiel unter denselben Bedingungen entsprechend mehr und mehr ab. Wenn schon aus diesen Daten die Funktionsverbesserung der Vorderhornanglienzellen nach Adrenalin abgeleitet werden kann, so wird dieses Ergebnis noch bestätigt durch das Verhalten der q -Werte; wie Abb. 4 b zeigt, fallen die q -Werte mit steigenden Adrenalinindosen deutlich ab, und zwar von einer normalen Höhe von 0,05—0,075 auf 0,015—0,055, wenn die Dosis bis auf 300 γ pro Tier heraufgesetzt wird.

3. Zeitdauer von der Lösung der Aortenklemme bis zum postischämischen Temperaturanstieg T_p in Abhängigkeit von der Abklemmdauer A

Es zeigte sich bei unseren Versuchen, daß die Rückenmarks- und Rektaltemperaturen im Anschluß an die Aortenabklemmung, und zwar stets in einem bestimmten zeitlichen Abstand nach Lösen der Klemme, nach einem unter 1) beschriebenen anfänglichen Abfall wieder das normale Niveau erreichten und z. T. sogar ein wenig darüber hinausgingen. Der Zeitpunkt des postischämischen Temperaturanstieges ließ sich stets deutlich feststellen. Stellt man die Zeit, die von der Lösung der Aortenklemme bis zum postischämischen Temperaturanstieg verstreicht, in Abhängigkeit von der Abklemmdauer dar, so ergibt sich die Beziehung der Abb. 5. Man erkennt, daß unterhalb einer Abklemmdauer von 20 Sekunden, bis zu der es zu keiner Temperatursenkung kommt, auch keine postischämische Temperaturerhöhung zu beobachten ist. Bei Abklemmzeiten von 20 bis 50 Sekunden erfolgt der postischämische Temperaturanstieg vielfach unmittelbar nach der Lösung oder innerhalb einer Zeit von etwa 20 Sekunden. Auch in den Fällen der letzteren Gruppe, bei denen es während

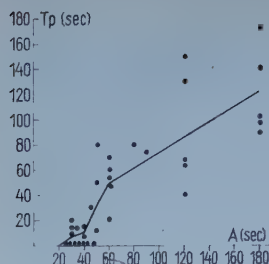


Abb. 5. Zeit von der Lösung der Abklemmung bis zum postischämischen Temperaturanstieg T_p in Abhängigkeit von der Abklemmdauer A . Ausgezogene Linie: Mittelwertskurve aus 34 Einzelversuchen an 5 Tieren.

der Abklemmung zu keiner Temperatursenkung kam, konnte man eine leichte postischämische Temperaturzunahme beobachten. Bei höheren Abklemmzeiten wurde der Zeitpunkt des postischämischen Temperaturanstieges stärker hinausgezögert, wie aus den Einzelwerten und der Durchschnittskurve deutlich wird, so daß bei einer Abklemmdauer von 180 sec schließlich die Zeit T_p im Mittel 120 sec betrug. Die Höhe des postischämischen Temperaturanstieges schwankte zwischen $0,1$ und $0,3^\circ\text{C}$. Eine Beziehung zwischen der Höhe dieses Anstieges und der Abklemmdauer konnten wir nicht feststellen.

Besprechung der Ergebnisse

Zu 1. Jedes Gewebe, das von der Blutzirkulation abgeschnitten wird, beginnt in dem Augenblick auszukühlen, in dem die Wärmeabgabe die Summe von Wärmezufuhr und Wärmeproduktion übersteigt. Da die intrazellulären Oxydationsprozesse für die Wärmeproduktion Voraussetzung sind, wird ein Gewebe um so eher auskühlen, je geringer die Sauerstoffreserve vor der Drosselung der Sauerstoffzufuhr war. Solange aber in der Zelle noch ein überkritischer O_2 -Druck herrscht, wird sie ihre Leistungsfähigkeit behalten. So ist es zu verstehen, daß wir nach einer Abklemmzeit von weniger als 20 Sekunden keine Temperatursenkung beobachten konnten; denn innerhalb der maximalen Funktionszeit, die für die Vorderhornzellen etwa 50 Sekunden beträgt, werden die Stoffwechselprozesse noch anhalten und Temperatursenkungen deshalb nicht zu erwarten sein. Das Ausmaß der Abkühlung wird neben anderen Faktoren vor allem durch die Wärmeleitfähigkeit der das Rückenmark isolierenden Gewebe und zum anderen durch die Umgebungstemperatur der Tiere beeinflusst. Je tiefer nämlich die Umgebungstemperatur ist und je peripherer das ischämisierte Gewebe liegt, um so schneller wird die Temperatur in diesem absinken (vgl. Aschoff¹). So ist es verständlich, daß Thauer und Crispens¹² nach Drosselung der Blutzirkulation in der Fingerbeere bereits nach 20 Minuten einen Temperaturabfall von $7,5^\circ\text{C}$ beobachteten, während Green und Mitarbeiter⁷ nach $4\frac{1}{2}$ Stunden Ischämie des Oberschenkels nur einen Temperaturabfall im Quadrizeps von 4°C sahen. Dementsprechend kommt es im Rückenmark, das durch

Wirbelsäule und Muskulatur sehr gut isoliert ist, und auch in höheren Abschnitten des Rektum nach Aortenkompression nur zu einem lang-samen bzw. geringen Abfall der Temperatur.

Der geringe Temperaturabfall im Rückenmark ist daher nicht imstande, die für die Ganglienzelle gefundenen Gesetzmäßigkeiten (*Blastus* ²⁾) im Sinne einer Verlängerung der maximalen Funktions- und der Schwundzeiten bis zum Ablauf der Strukturerhaltungszeit* zu beeinflussen. Es taucht hier die Frage auf, ob es möglich ist, die Strukturerhaltungszeit eines Gewebes durch den Temperaturabfall unter der Ischämie zu verlängern. Diese Möglichkeit muß bei den Geweben, die eine hohe Vulnerabilität haben, ausgeschlossen werden. Denn am Rückenmark treten beispielsweise irreversible Schäden schon nach 20 Minuten Ischämiedauer auf (*Blasius* und *Zimmermann* ³⁾), nach einer Zeit also, in der es, wie die vorliegenden Versuche zeigen, zu keinem nennenswerten Temperaturabfall kommt (vgl. Abb. 3 a). Andererseits ist durchaus denkbar, daß bei Geweben mit geringer Vulnerabilität, wie bei der Muskulatur, den Nerven etc. durch den ischämischen Temperaturabfall eine Verlängerung der Strukturerhaltungszeit resultiert. So fand z. B. *Pochin* ¹⁰⁾, daß sich am Kaninchenohr bei einer Außentemperatur von etwa 18° C nach einer Ischämiezeit von 18 Stunden keine Nekrosen ausbilden, während bei gleicher Ischämiedauer und einer Außentemperatur von 31,8° C regelmäßig Nekrosen der Ohren auftraten. Die Strukturerhaltungszeit von Geweben, die eine geringe Vulnerabilität haben, würde damit um so mehr verlängert, je tiefer die Außentemperatur und je geringer das Gewebe isoliert ist.

Zu 2. Da wir nach intravenösen Adrenalingaben keine oder keine nennenswerte Abnahme der Temperatur im Rektum und Rückenmark beobachten konnten, scheidet ein „hypothermer Effekt“ des Adrenalins bei der Verlängerung der Funktionszeiten und bei der Verkürzung der Schwundzeiten aus. Wie schon früher von *Blasius* und *Thron* ⁴⁾ angenommen wurde, mobilisiert Adrenalin beim Ischämieversuch die aeroben und vor allem die anaeroben glykolytischen Energiereserven der Vorderhorn-ganglienzelle in verstärktem und beschleunigtem Maße und ruft hierdurch eine Verbesserung der Leistung hervor. Dabei nimmt mit steigender Adrenalindosis die maximale Funktionszeit quantitativ zu und die Schwundzeit entsprechend ab; jedoch läßt sich durch Dosen über 200 γ pro Tier keine nennenswerte Steigerung mehr erzielen, wie auch die vorliegenden Versuche (vgl. q-Werte der Abb. 4 b) bewiesen haben.

Zu 3. Unterbricht man in einem Gewebe die Blutzirkulation durch Abschnürung der zuführenden Arterie, so findet sich am Anfang noch eine

* Diese Zeit wurde bisher in der Literatur als „Wiederbelebungszeit“ bezeichnet. Der Begriff „Strukturerhaltungszeit“ drückt die Zeit aus, während der die normale Struktur erhalten bleibt, an die die Wiederbelebung geknüpft ist. Durch das Ende der Strukturerhaltungszeit werden die beiden Stufen von Mangelfolgen, die reversibelen Wirkungen und die irreversibelen Schädigungen, voneinander abgegrenzt.

Restdurchströmung, d. h. die Arteriolen brauchen eine entsprechende Zeit um leerzulaufen, während es in den Kapillaren zu einer Prästase mit anschließender Stase kommt. Diese Stase wird die Ischämie um so länger überdauern, je länger die Ischämie anhielt. Darum wird auch die postischämische Hyperämie, die wir an der postischämischen Temperaturzunahme — nach anfänglicher Temperatursenkung — im Anschluß an die Abklemmperiode beobachten konnten, um so stärker hinausgezögert, je länger die Ischämie und die aus dieser resultierende Stase dauerte. Bei einer Abklemmung unter 20 Sekunden kommt es zu keinem postischämischen Temperaturanstieg. Dieser Befund läßt sich wohl so erklären, daß die Arteriolen in diesem Zeitraum noch nicht leerlaufen und das einschließende Blut unmittelbar weiterlaufen kann. Je länger aber die Ischämie dauert, um so später wird das Blut nach Aufheben der Unterbrechung in die leergelaufenen Gefäße eindringen. Morphologisch faßbare Veränderungen des Gefäßapparates wie z. B. Gefäßwandschädigungen treten erst nach einer Ischämie von mindestens 25 Minuten Dauer auf, wie Blasius und Zimmermann (vgl. Tab. 3) beobachtet haben⁵; jedoch ist bei diesen Befunden zu berücksichtigen, daß das Rückenmark der Tiere stets nach einer Manifestationszeit von 30 Stunden bis zu 4 Tagen untersucht wurde.

Zusammenfassung

An 11 Stallkaninchen wurde in Urethannarkose das Verhalten der Temperaturen im Rückenmark und im Rektum vor, während und nach einer zeitlich begrenzten Aortenabklemmung laufend untersucht. Nach der Methode von Blasius (1950) wurde die maximale Funktionszeit sowie die zugehörige Schwundzeit bestimmt und der Leistungsquotient q errechnet. Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Die durch Abklemmung der Bauchorta hervorgerufene Temperatursenkung Δt , die sowohl im Rückenmark als auch im Rektum nachweisbar ist, nimmt mit der Abklemmdauer quantitativ zu. Bei einer Abklemmdauer von 22 Minuten betrug Δt im Durchschnitt $0,58^{\circ}\text{C}$ im Rektum und $0,39^{\circ}\text{C}$ im Rückenmark. Dieser geringe Temperaturabfall im Rückenmark ist nicht imstande, die für die Ganglienzelle gefundenen Gesetzmäßigkeiten im Sinne von Verlängerungen der maximalen Funktionszeiten und der Schwundzeiten bis zum Ablauf der Strukturerhaltungszeit zu beeinflussen. Das geringe Ausmaß von Δt ist vor allem durch die ausgezeichnete Isolation dieser Organe bedingt. Es wird darauf hingewiesen, daß Gewebe mit hoher Vulnerabilität wie das Rückenmark durch den ischämischen Temperaturabfall keine Verlängerung der Strukturerhaltungszeit erfahren können.
2. Nach intravenösen Adrenalingaben, bei denen es zu einer erheblichen Verlängerung der maximalen Funktionszeit, einer starken Verkürzung der Schwundzeit und einer Verbesserung des Leistungsquotienten kommt, bleibt die Temperatur im Rückenmark und Rektum völlig konstant. Ein „hypothermer Effekt“ des Adrenalins auf die Leistungs- und Erholungsfähigkeit der Ganglienzellen kann somit ausgeschlossen werden.
3. Bei Lösen der Aortenklemme tritt im Anschluß an die Temperatursenkung ein postischämischer Temperaturanstieg auf. Die Zeit T_p , die von der Lösung der Aortenklemme bis zum postischämischen Temperaturanstieg verstreicht,

nimmt in quantitativer Abhängigkeit von der Ischämiedauer zu und kann als Maß für das Wiederingangkommen der Blutzirkulation im Rückenmark nach der Ischämie angesehen werden.

Summary

The small drop in temperature observed in the spinal chord after clipping tight the ventral aorta — for an interval just short enough to prevent lasting damage — is not sufficient to affect the times of maximal function and regeneration (Schwundzeit). Under the influence of adrenaline, which extends the time of maximal function and shortens the time of regeneration, the temperature in the spinal chord remains constant for the duration of the maximal function.

Résumé

La légère diminution de température qui se produit dans la moelle épinière quand on pince l'aorte abdominale jusqu'à la fin de la période de réanimation n'est pas suffisante pour provoquer une modification de la période de fonction maxima et de la période de décroissance. Sous l'influence de l'adrénaline qui provoque un allongement de la période de fonction et un raccourcissement de la période de décroissance, la température reste constante dans la moelle épinière pendant la durée de la période de fonction.

Schrifttum

- 1 Aschoff, J., Klin. Wschr. **36** (1958): 13 — 2 Blasius, W., Zschr. Biol. **103** (1950): 209 — 3 ders., ebda. **104** (1951): 121 — 4 Blasius, W. u. H. L. Thron, Zschr. Biol. **107** (1954): 161 — 5 Blasius, W. u. H. Zimmermann, Pflügers Arch. **264** (1957): 618 — 6 Blasius, W., G. Bach u. D. Walther, Pflügers Arch. **271** (1960): 420—430 — 7 Green, D. H., M. R. Dworkin, J. Antos and S. Bergeron, Amer. J. Physiol. **142** (1944): 494 — 8 Gzgzjan, D. M., Fiziol. Ž. **40** (1954): 396 [ref. Ber. Physiol. **174** (1955): 123] — 9 Pichotka, J., O. Creutzfeld u. W. Höfler, Arch. exper. Path. Pharmac. **225** (1955): 314 — 10 Pochin, E. E., Clin. Sc. **4** (1939—1942): 341 — 11 Schneider, M., Schriftl. Mitteilung 1954 — 12 Thauer, R. u. W. Crispens, Pflügers Arch. **261** (1955): 470.

Anschr. d. Verf.: Professor Dr. med. W. Blasius und Dr. med. D. Walther, Physiologisches Institut der Justus Liebig-Universität Gießen, Friedrichstr. 24.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. H. Schaefer)*

Das Verhalten des Membranpotentials von Zellkulturen unter besonderer Berücksichtigung malignen Gewebes * **

Von O. Schanne

Mit 11 Abbildungen

Eingegangen am 28. Juli 1960

Problemstellung

Es war die Aufgabe gestellt, mittels Glasmikroelektroden das Membranpotential (in der weiteren Ausführung mit MP bezeichnet) sowohl ganzer Zellkulturen als auch einzelner Zellen zu untersuchen. Ferner sollte ein Vergleich über das Verhalten des MP von normalen und malignen Zellen bei Änderung des Elektrolytgehaltes des Außenmilieus angestellt werden.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen (Zusammenfassung bei *E. E. Crane* 1950), bezogen sich bisher die Untersuchungen mit Mikroelektroden auf Nerven- und Muskelgewebe, wobei das Interesse für die elektrischen Vorgänge beim Reizgeschehen dominierte (Zusammenfassung *H. Schaefer* 1957, *H. Grundfest* 1957, *A. F. Huxley* 1957). Gegenüber den Arbeiten an vorgenannten Geweben bieten Untersuchungen an Zellkulturen gewisse Vorteile. Bei Verwendung von Gewebekulturen kann man damit rechnen, über einige Wochen hinweg mit Gewebe desselben Lebewesens und desselben Zellstammes arbeiten zu können, ohne daß morphologische Veränderungen des Meßobjekts festzustellen sind (*K. F. Bauer* 1954). Des weiteren ergibt sich bei Untersuchungen an Zellkulturen die Möglichkeit, vergleichende Ergebnisse über das Verhalten des MP bei malignem und normalem Gewebe in vitro unter variierten Versuchsbedingungen zu erhalten. Eine vorläufige Mitteilung über Methode und erste Versuchsergebnisse ist bereits in der Naturwissenschaft erschienen (*H. Schaefer, O. Schanne* 1956).

* Dissertation 1959

** Die Arbeit wurde mit Mitteln der Strebel-Stiftung durchgeführt.

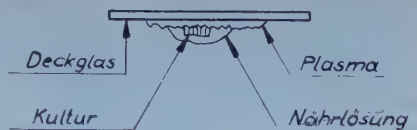


Abb. 1. Die Kultur wird auf den gerinnenden Plasmotropfen aufgelegt und mit flüssigem Nährmedium bedeckt (Hankslösung). Die feste Phase (in der Abb. = Plasma) besteht aus einem Teil Plasma, der mit 3 Teilen Embryonalextrakt versetzt wurde. Die montierte Kultur wird umgekehrt auf einen Hohlsliffträger aufgebracht und in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Bei dieser Montage gerät die Mikroelektrode, falls das Explantatstück durchstoßen wird, in die Plasmaschicht und wird nicht sofort am Deckglas zerstört.

Methodik

Das Meßobjekt bestand aus Kulturen von Ratten- und Hühnerfibroblasten, dem Walker-Ratten-Karzinom-Sarkom Nr. 256, ferner aus Kulturen von menschlichem Karzinomgewebe Typ H. Ep. Nr. 1 (Cervix-Ca) und H. Ep. Nr. 2 (Larynx-Ca). Die beiden menschlichen Karzinome stammten ursprünglich aus dem Sloan-Kettering Institute, New York. Die Kulturen wurden uns vom Institut für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg zur Verfügung gestellt*.

Es wurden Deckglaskulturen verwendet, die wir für unsere Zwecke modifizierten. Nachdem die Züchtung auf einem Plasmafilm über einer durchbohrten Plexiglasplatte und die Züchtung im Maschenwerk eines Perlonnetzes zwar in Bezug auf das Zellwachstum, nicht aber im Hinblick auf das Einstechen von Mikroelektroden befriedigt hatten, haben sich diejenigen Kulturen, welche nach dem Schema auf Abb. 1 hergestellt wurden, voll bewährt.

Die Kulturen kamen jeweils 24 oder 48 Stunden nach dem Ansetzen in den Versuch, ein Einfluß dieser Zeitdifferenz auf das MP war nicht sicher festzustellen.

Im Versuch lag die Kultur (in derselben Stellung wie in Abb. 1 dargestellt) mit den freien Deckgläserändern auf einem Rahmen aus Plexiglas in der Versuchswanne. Die Elektrode wurde nun von unten mittels des Mikromanipulators (Modell Zeiss-Petérfi, s. T. Petérfi 1928) in die Kultur eingestochen. Das Prinzip der Methode stellt Abb. 2 dar.

Die elektrische Meßeinrichtung war dieselbe wie die schon früher beschriebene (H. Schaefer, O. Schanne 1956). Lediglich der Verstärker wurde durch einen Gleichspannungsvorverstärker mit eingebautem Kathodenverstärker ersetzt** (Mod. 254 von J. F. Tönnies). Die Vorgänge auf dem Schirm des Kathodenstrahloszillographen (Cossor, Mod. 1049) wurden mit einem Photokymographion registriert.

Um die Einstichtiefe innerhalb der Kultur zu kontrollieren, wurde an den Feintrieb des Operationsstativs ein elektrischer Spannungsteiler angekoppelt, dessen Spannungsverlauf sich linear mit der Einstichtiefe veränderte (Abb. 3 a und b). Die abgegriffene Teilspannung wurde mit dem 2. Meßkanal des Oszillographen registriert.

Zur Beobachtung diente ein Zeiss-Forschungsmikroskop. Die Arbeiten wurden mit einem Wasserimmersionsobjektiv von 50 \times Eigenvergrößerung durchgeführt. Um einen unerwünschten elektrischen Nebenschluß über Badlösung —

* Dem Institut für experimentelle Krebsforschung, insbesondere Herrn Professor Dr. H. Lettré und Frau Dr. R. Lettré, möchten wir an dieser Stelle für das Überlassen der Zellkulturen und für viele wertvolle Hinweise unseren verbindlichen Dank aussprechen.

** Der Eingangswiderstand des Kathodenverstärkers für Gleichstrom war $\geq 3 \cdot 10^{10} \Omega$ (gemessen nach der Spannungsteilermethode).

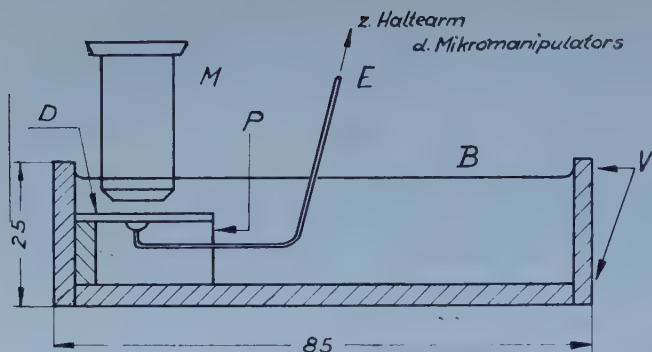


Abb. 2. Längsschnitt durch die Versuchswanne.

- B = angedeuteter Meniskus der Badlösung.
- D = Deckglas mit montierter Kultur (Einzelheiten s. Abb. 1).
- E = Mikroelektrode.
- M = Mikroskopobjektiv.
- P = Plexiglasrahmen zum Auflegen der Deckglaskultur.
- V = Versuchswanne aus Plexiglas.

Die Maße sind in mm angegeben.

Objektiv — Mikroskopstativ — Erde zu vermeiden, wurde auf den Objektrevolver ein Messinghalter mit Schwalbenschwanzführung montiert. Auf einen in den Halter passenden Schieber aus Plexiglas wurde das Objektiv geschraubt. Die durch die Änderung der Tubuslänge auftretende Bildverschlechterung fiel bei unseren Untersuchungen nicht ins Gewicht.

Die Kulturen wurden in einer Durchströmungskammer erwärmt, die an einen Höpplerthermostaten angeschlossen war. Im Inneren der Kammer befand sich die Kultur in einer Plexiglaswanne.

Auf ein Durchströmen der Badlösung mit einem Gemisch von O_2 und CO_2 wurde verzichtet, da bei einer Größe des Explantats von ungefähr 1 mm^3 keine nennenswerte Verschlechterung des Stoffwechsels bei einer Versuchsdauer von 2—3 Stunden zu erwarten war. Die Menge der jeweiligen Badlösung betrug ungefähr 50 ml; falls nicht anders angegeben, betrug die Badtemperatur bei Versuchen mit Menschen- und Hühnergewebe 37°C , bei Versuchen mit Rattenkulturen 38°C . Da wir gezwungen waren, bei einem niedrigen Niveau der Badlösung zu arbeiten, wurde die Temperatur mit einem eigens für diesen Zweck konstruierten elektronischen Thermometer kontrolliert.

Als Badlösung wurde die Lösung nach Hanks benutzt, mit folgender molarer Zusammensetzung (in mmol/l): NaCl 137,00; KCl 5,36; $CaCl_2$ 1,26; $NaHCO_3$ 4,16; $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0,49; KH_2PO_4 0,44; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,81; $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 0,34; Glukose 5,56. Die Lösung war auf einen pH-Wert von 7,2—7,4 eingestellt. Sämtliche Angaben über Änderungen der Elektrolytzusammensetzung beziehen sich auf diese Hankslösung.

Ergebnisse

1. MP von Zellen im Verband einer Zellkultur

Um Untersuchungen statistischer Art an Zellkulturen durchführen zu können, war zunächst die Frage zu klären, ob die MP innerhalb der Kultur gleichmäßig verteilt sind. Zu diesem Zweck wurden die Potentiale in Abhängigkeit von der Lage der Elektrode in der Kultur registriert. Die Verteilung der Potentiale bei Versuchen am 29. 10. und 30. 10. 1957 an Kulturen von Typ H. Ep. Nr. 2 zeigt Abb. 4. Daraus geht hervor, daß 90 % der Meßwerte zwischen 40 und 60 mV liegen. Ihre Verteilung kann als geeignet für statistische Untersuchungen an Zellkulturen betrachtet werden.

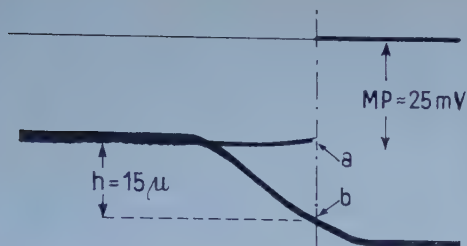
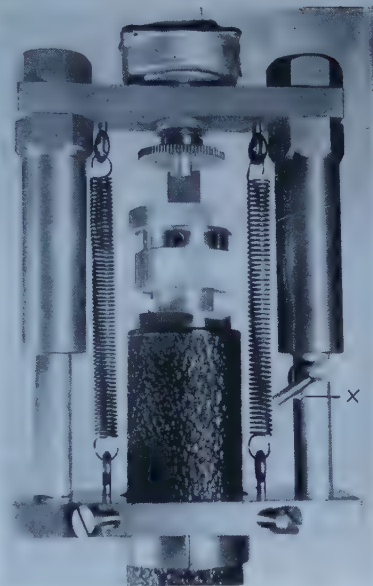


Abb. 3 a (rechts): Tiefenmeßgerät in Arbeitsstellung. Wird das Gerät nicht benötigt, so kann durch Herunterklappen des mit x bezeichneten Hebels der Spannungsteiler vom Feintrieb losgekuppelt werden. Das Gerät wurde von Herrn V. Stoll in der Werkstatt des Physiologischen Instituts Heidelberg gebaut.

Abb. 3 b (oben): Arbeitsweise des Tiefenmeßgerätes. Es ist das Herausziehen der Elektrode aus einer Zelle wiedergegeben. „a“ = Kurve des MP, dem eine geringe Störspannung überlagert ist. „b“ = Kurve der Einstichtiefe. Wird die Elektrode aus der Zelle herausgezogen, so wandert die Kurve nach unten. „h“ Betrag der Elektrodenverschiebung. — — — Elektrode tritt aus der Zelle aus. — — — O-Linie des MP.



Zur Sicherung gegen unkontrollierbare Störeffekte als Ursache des MP wurde eine Versuchsserie angestellt, bei welcher die Kulturen mit 1 %iger Novokainlösung und mit hypotonischer Hankslösung geschädigt wurden (siehe Abb. 5 a und b). Beim Betrachten der Ergebnisse der Abb. 5 fällt auf: 1. erniedrigen sich die MP bei den geschädigten Kulturen, und 2. ist die Streuung bei geschädigten Kulturen wesentlich geringer als die bei der intakten Kultur. So dürfte bei dem Versuch in Abb. 5 a die isolierte Zacke im Bereich von 5—10 mV (bei der unbeeinflussten Kultur) auf eine geschädigte Zellgruppe hinweisen.

Die zeitliche Konstanz der abgeleiteten Potentiale bei liegender Elektrode war bei Einzelzellen gering. Bei der Punktion von Zellkonglomeraten jedoch gelang es, trotz geringer Zellgröße (Durchmesser im Mittel 20—30 μ) in einzelnen Fällen die Potentialdifferenz über 10 Minuten bei

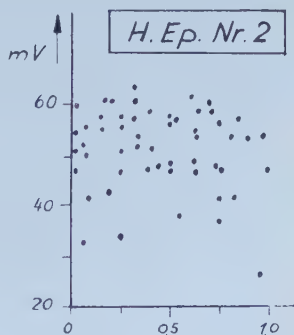


Abb. 4. Die Abszisse ist in relativen Einheiten ausgedrückt, wobei der Abstand 0—1,0 gleich der Breite der Kultur gesetzt wurde. Das Diagramm entstand dadurch, daß die Meßwerte, welche durch Punktionen über ein flächenhaftes Raster gewonnen wurden, in eine Ebene projiziert zur Darstellung kamen. Eine Punktion des Mutterstückes wurde dadurch vermieden, daß die Punktionen nicht tiefer als 100 μ in der Kultur vorgenommen wurden, so daß man auch unterhalb des Mutterstückes erwarten konnte, noch in frisch ausgewachsenen Zellschichten zu arbeiten.

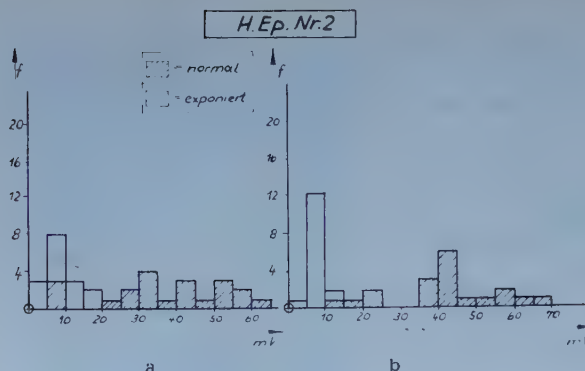


Abb. 5. Das Diagramm stellt die Frequenzverteilung der MP bei 2 Versuchen dar, in denen die Zellen durch 1 %ige Novokainlösung (5 a) und durch eine hypotonische Hankslösung (5 b) geschädigt wurden.

liegender Elektrode konstant zu halten. Widerstandsänderungen an den Elektroden könnten nur dann die Meßergebnisse nennenswert beeinflussen, wenn sie 300 M Ω und mehr betragen, nämlich 1 % des Eingangswiderstandes des Verstärkers überschreiten würden. So hohe Widerstandsschwankungen wurden nicht beobachtet.

2. Messungen an Zellkulturen bei konstantem Elektrolytgehalt der Badlösung

Eine Übersicht über die Verteilung der MP bei den untersuchten Zellkulturen menschlichen Gewebes gibt Tabelle 1. Zwecks statistischer Behandlung des Materials wurden folgende Werte ermittelt*:

M_{Pop} sind die Mittelwerte sämtlicher Punktionen an Kulturen eines Zelltyps; σ_M ist die Standardabweichung der Mittelwerte einer sehr großen Zahl von Stichproben. $\left(\sigma_M - \frac{\sigma_{Stichprobe}}{\sqrt{n-1}}\right)^{**}$; Stichprobenfehler des Mittelwerts. Die Werte für M_{Pop} und σ_M werden errechnet aus sämtlichen Punktionen (n), die an Zellen eines Zelltyps vorgenommen wurden. Die Gesamtheit dieser Punktionen wurde als Stichprobe aus dem Kollektiv aller Zellen des betrachteten Typs aufgefaßt. Daneben sind in den Tabellen noch die Werte von M und σ dargestellt, die wir aus den Meßergebnissen eines einzelnen Versuchs errechneten. Auf diese Weise erhält man ein Bild von den Schwankungen, denen Mittelwert und Streuung von Versuch zu Versuch unterworfen sind.

N ist gleich der Zahl der Punktionen pro Versuch. Die Nummer der Passagen, von der die untersuchten Explantate stammen, wurde ange-

* Die Berechnung erfolgte nach der „short method“ von E. F. Lindquist, 1947 S. 74 ff. Das Charakteristikum dieser Methode ist, daß die Meßwerte vor der stat. Bearbeitung in Gruppen zusammengefaßt werden.

** Es ist zu beachten, daß in dieser Formel eine Schätzung von σ_{Pop}^2 , d. h. der Streuung der Meßwerte der Gesamtpopulation (Grundgesamtheit) aus der die Stichprobe stammt, enthalten ist.

$\sigma_{Pop}^2 = \frac{\sum d^2}{n-1}$, d^2 = Quadrat der Abweichung vom Mittelwert einer Stichprobe. Siehe E. F. Lindquist, 1942, S. 119 ff.

geben, um zu zeigen, daß kein nachweisbarer Einfluß des Alters der Stammkultur auf das MP bestehen dürfte. Die Zahl der Passagen bedeutet die Zahl der Umsetzungen, welchen die Stammkultur unterzogen wurde. Sie ist die Kenngröße für das Alter eines in vitro gezüchteten Zellstammes.

Tabelle 1

MP der menschlichen Karzinome H. Ep. Nr. 1 (Cervix-Ca) und H. Ep. Nr. 2 (Larynx-Ca)

gemessen durch intrazelluläre Ableitung mittels Mikroelektrode. M ist der Mittelwert der Meßergebnisse eines Versuchs; N ist die Zahl der Punktionen pro Versuch. Weitere Erklärungen siehe Text.

| H. Ep. Nr. 1 | | | | | H. Ep. Nr. 2 | | | | |
|-----------------------------|------|----------|---------|----|-----------------------------|------|----------|---------|----|
| Datum | M | σ | Passage | N | Datum | M | σ | Passage | N |
| 6. 5. 1956 | 38,2 | 14,13 | 11 | 25 | 16. 10. 1957 | 42,2 | 13,41 | 38 | 19 |
| 6. 6. 1956 | 36,3 | 13,13 | 14 | 14 | 18. 10. 1957 | 26,5 | 6,30 | 39 | 21 |
| 13. 6. 1956 | 37,0 | 8,16 | 15 | 10 | 21. 10. 1957 | 46,9 | 8,70 | 40 | 20 |
| 14. 6. 1956 | 48,8 | 6,78 | 15 | 11 | 23. 10. 1957 | 35,5 | 9,90 | 40 | 9 |
| 15. 6. 1956 | 42,5 | 14,31 | 14 | 13 | 29. 10. 1957 | 50,0 | 9,30 | 51 | 54 |
| | | | | | 30. 10. 1957 | 49,8 | 8,07 | 51 | 42 |
| | | | | | 25. 10. 1957 | 35,5 | 9,90 | 40 | 9 |
| $M_{Pop} = 40,5 \text{ mV}$ | | | | | $M_{Pop} = 40,9 \text{ mV}$ | | | | |
| $\sigma_M = 1,52$ | | | | | $\sigma_M = 0,95$ | | | | |

Die Untersuchungen an Zellkulturen von tierischem Gewebe, sowohl maligner als auch normaler Zellen, sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefaßt.

Tabelle 2

MP, gemessen an Fibroblasten des Huhnes und der Ratte

| Huhn | | | | | Ratte | | | | |
|-----------------------------|------|----------|---------|----|-----------------------------|------|----------|---------|----|
| Datum | M | σ | Passage | N | Datum | M | σ | Passage | N |
| 4. 5. 1956 | 19,9 | 11,49 | 225/19 | 31 | 16. 9. 1958 | 28,0 | 13,53 | 3 | 29 |
| 1. 4. 1957 | 23,3 | 7,53 | 229/19 | 31 | 19. 9. 1958 | 21,5 | 12,99 | 3 | 13 |
| 1. 4. 1957 | 23,6 | 12,84 | 229/19 | 31 | 22. 9. 1958 | 14,0 | 8,61 | 3 | 8 |
| | | | | | 30. 9. 1958 | 29,8 | 12,54 | 4 | 9 |
| | | | | | 23. 10. 1958 | 45,2 | 9,00 | 8 | 9 |
| $M_{Pop} = 22,5 \text{ mV}$ | | | | | $M_{Pop} = 27,7 \text{ mV}$ | | | | |
| $\sigma_M = 0,95$ | | | | | $\sigma_M = 1,81$ | | | | |

Tabelle 3

MP des Ratten-Karzinom-Sarkoms Nr. 256, gemessen durch intrazelluläre Ableitung mittels Mikroelektrode

| Ratten-Karzinom-Sarkom Nr. 256 | | | | |
|--------------------------------|------|----------|---------|----|
| Datum | M | σ | Passage | N |
| 7. 10. 1958 | 36,9 | 13,47 | 18 | 14 |
| 9. 10. 1958 | 27,8 | 6,51 | 9 | 10 |
| 13. 10. 1958 | 24,8 | 11,10 | 10 | 10 |
| 23. 10. 1958 | 23,2 | 7,38 | 11 | 9 |
| $M_{Pop} = 28,2 \text{ mV}$ | | | | |
| $\sigma_M = 1,80$ | | | | |

Bei diesen Versuchsserien wurden je nach Versuchsanordnung zwischen 8 und 54 Punktionen pro Kultur durchgeführt. Der Unterschied der Streuung einzelner Mittelwerte von Versuchen mit Kulturen gleichen Typs ist nicht allein auf einen Unterschied in der Zahl der Punktionen pro Versuch zurückzuführen. Vergleiche z. B. in Tabelle 1, Versuche mit H. Ep. Nr. 2 vom 18. 10., 29. 10. und 25. 11. 1957. Hier haben N und σ folgende Werte: 21 - 6,30; 54 - 9,30 und 9 - 9,90. Die Beispiele lassen sich vermehren. Dieser Befund weist darauf hin, daß die Unterschiede des MP, die durch zufällige Einflüsse bedingt sind, bei Zellkulturen eine beachtliche Größe besitzen.

Da vergleichbare Kulturen von menschlichem Epithelgewebe nicht erreichbar waren, konnten keine Kontrollversuche mit normalem Gewebe zu der Versuchsserie mit menschlichen Karzinomen angesetzt werden.

3. Messungen an Zellkulturen bei verändertem Elektrolytgehalt der Badlösung

Ein Vergleich des Verhaltens von malignem und normalem Gewebe wurde zwischen Rattenfibroblasten und dem Ratten-Walker-Karzinom Nr. 256 angestellt. Es wurde in einer Versuchsserie der KCl-Gehalt der Hankslösung erhöht (5,4; 7,5; 10,0; 15,0 mmol/l KCl) und in einer zweiten Versuchsserie der NaCl-Gehalt der Hankslösung variiert und zwar in folgenden Stufen: 150,0; 137,0; 69,5; 13,7 mmol/l NaCl. Bei den Konzentrationsstufen $< 137,0$ mmol/l NaCl wurde die Isotonie durch Kompensation mit Glukose hergestellt. Das Ergebnis zeigt Tabelle 4.

Es wurde bei diesen Versuchen jeweils dieselbe Kultur den verschiedenen Salzkonzentrationen ausgesetzt. Ein Versuch mit der Erhöhung der KCl-Konzentration wurde zu orientierenden Zwecken auch mit einer Kultur vom Typ H. Ep. Nr. 2 durchgeführt (siehe Abb. 10).

Um einen Anhalt für die Verweilzeit der Zellkultur in einem veränderten Milieu bis zur Einstellung des neuen MP zu bekommen, war zu klären, zu welchem Zeitpunkt, nach einem Wechsel des Elektrolyt-

Tabelle 4

Ergebnisse der Punktionen von Ratten-Fibroblasten und dem Ratten-Karzinom Sarkom Nr. 256 bei verändertem Elektrolytgehalt

| $C_{[mmol/l]}$ | Ra-Wa-Karzinom Sarkom 256 | | | | Ra-Fibroblasten | | | |
|----------------|---------------------------|------------|----|--------------|-----------------|------------|----|--------------|
| | M | σ_M | N | Datum | M | σ_M | N | Datum |
| 13,7 NaCl | 19,5 | 1,41 | 9 | 13. 10. 1958 | 19,0 | 3,23 | 6 | 30. 9. 1958 |
| 69,5 NaCl | 15,2 | 2,31 | 9 | | 27,5 | 3,13 | 10 | |
| 137,0 NaCl | 24,8 | 3,70 | 10 | | 29,8 | 4,43 | 9 | |
| 150,0 NaCl | 19,8 | 4,12 | 9 | | 25,1 | 2,49 | 16 | |
| 5,4 KCl | 27,8 | 2,17 | 10 | 9. 10. 1958 | 45,2 | 3,18 | 9 | 23. 10. 1958 |
| 7,5 KCl | 23,4 | 3,21 | 11 | | 41,2 | 3,04 | 9 | |
| 10,0 KCl | 15,5 | 2,33 | 8 | | 35,0 | 5,71 | 10 | |
| 15,0 KCl | 12,1 | 1,21 | 7 | | 34,5 | 3,78 | 6 | |

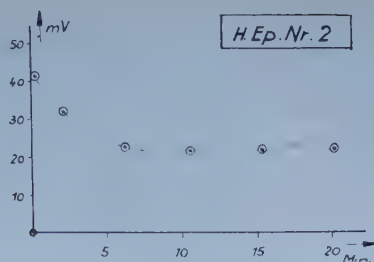


Abb. 6. Mittelwerte aus je 5 Punktionen. Bei $t=0$ wurde in der Hankslösung 25 % des Na durch K ersetzt.

gehaltenes der Badlösung, in den äußeren Schichten der untersuchten Zellkultur das neue Potential sich eingestellt hat. Wie aus Abb. 6 zu ersehen ist, hat sich der neue Wert des MP nach 5–10 Minuten eingestellt. Man kann also annehmen, daß sich spätestens 10 Min. nach einer Änderung des äußeren Milieus einer Zellkultur in Bezug auf das MP ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat.

4. Abhängigkeit des MP einer Zellkultur von der Temperatur

Wir haben zu diesem Punkt nur einige orientierende Versuche durchgeführt. Eine Übersicht über das Verhalten des MP als Funktion der Temperatur bietet Abb. 7. Die Versuche wurden an Kulturen von Rattenfibroblasten und dem Ratten-Karzinom-Sarkom Nr. 256 bei fallender Temperatur durchgeführt. Es handelt sich bei den angegebenen Meßpunkten um das arithmetische Mittel aus 3–10 Messungen. Die Meßtemperatur wirkte 10 Minuten auf das Meßobjekt ein.

Betrachtet man die Kurve für die Fibroblasten, so fällt einem bei Werten $< 22^{\circ}\text{C}$ die starke Abnahme der Streuung auf. Da die Punktionen alle an ein und derselben Kultur vorgenommen wurden, stellte sich die Frage, ob hier nicht eine Veränderung innerhalb der Kultur stattgefunden hat. Gibt es nun eine Methode, die auf Grund der errechneten Streuungen der Meßwerte für die einzelnen Meßpunkte eine Aussage über Veränderungen in der Struktur des Grundkollektivs zu machen gestattet?

Die Methode zur Prüfung von Streuungen von *M. S. Bartlett* (1937) (zitiert in Anlehnung an *A. Linder* 1953) bietet uns die Möglichkeit zu entscheiden, ob die Streuungen der Stichproben $a_1, a_2 \dots a_n$ aus einer Population A sich mit der Streuung der Grundgesamtheit σ_A , d. h. der vorgegebenen Population, vergleichen lassen**. Ergibt die Prüfung, daß die erhaltenen Streuungen der Stichproben sich auf die Streuung der Grundgesamtheit zurückführen lassen, so bedeutet das, daß sämtliche Differenzen $(\sigma_A - \sigma_i)$ durch zufällige Einflüsse bedingt sind, d. h. den Stichproben $a_1, a_2 \dots a_n$ liegt eine Grundgesamtheit A

* Die Auswertung der Messungen ergibt meist $\sigma_1 \neq \sigma_2 \dots \neq \sigma_n$.

** Die Methode führt auf die Verteilung von χ^2 , ausgehend von dem Ansatz $\chi^2 = n \cdot \ln \sigma^2 - \sum (n_i \cdot \ln \sigma_i^2)$, wobei $n = \sum n_i$ und $\sigma^2 = \frac{\sum n_i \cdot \sigma_i^2}{\sum n_i}$ ist. Die Verteilung von χ^2 ist nur vom Freiheitsgrad, nicht aber von der Streuung σ der Grundgesamtheit abhängig.

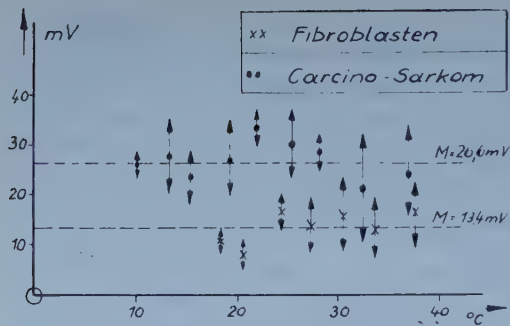


Abb. 7. Das Diagramm zeigt die Meßwerte für Rattenfibroblasten und das Ratten-Karzinom Nr. 256 in Abhängigkeit von der Temperatur. Die angegebenen Punkte sind Mittelwerte aus 3–10 Messungen. Beiderseits eines jeden Meßpunktes ist die Standardabweichung (σ) der gemessenen Werte für den betreffenden Meßpunkt aufgetragen. Die Linien — geben den Mittelwert aus sämtlichen Meßpunkten für die beiden untersuchten Kulturen an.

mit der Streuung σ_A zugrunde. Es ist üblich bei derartigen Berechnungen mit einer Sicherheitsgrenze von 0,05 zu arbeiten; d. h., die auf Grund der Rechnung gewonnene Aussage ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Fällt die Prüfung negativ aus, so läßt sich statistisch nur die Aussage machen, daß sich ein oder mehrere Glieder von $a_1, a_2 \dots a_n$ infolge des Verhaltens ihrer Streuung nicht auf σ_A bzw. auf die ursprüngliche Grundgesamtheit A zurückführen lassen, d. h. die Struktur der Grundgesamtheit hat sich geändert.

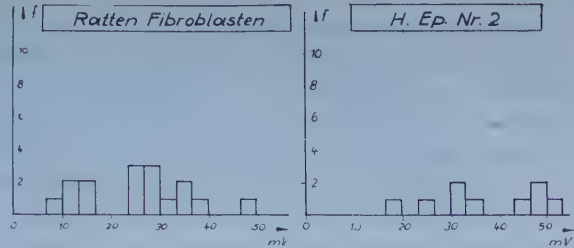
Eine anschauliche Deutung dieser Erscheinung soll für unseren speziellen Fall der Temperaturabhängigkeit des MP von Rattenfibroblasten in der Diskussion versucht werden. Die Prüfung der Streuungen der einzelnen Meßwerte des MP als $f(T)$ des Ratten-Karzinom Nr. 256 und für die Rattenfibroblasten mit der vorgenannten Methode ergab im Falle der Rattenfibroblasten mit einer Sicherheitsschwelle von 0,05 ein negatives Ergebnis, d. h. die Streuung der Mittelwerte bei den MP der Fibroblasten lassen sich nicht etwa auf die Streuung des Gesamtkollektivs zurückführen; es hat durch die Variation der Temperatur also ein besonderer Effekt auf das MP stattgefunden, und zwar in dem Sinn, daß der Temperatureinfluß sich nicht additiv verhält. Beim Walker-Karzinom entgegengesetzt war ein solcher Effekt nicht nachweisbar.

Diskussion

Betrachtet man zunächst das Verhalten des MP innerhalb der einzelnen Zellkultur, so fällt auf, daß die Mittelwerte von Kultur zu Kultur bei Versuchen mit verschiedenen Kulturen gleichen Typs relativ große Streuungen aufweisen. Die Beträge der gemessenen MP liegen im Mittel um 20–40 mV tiefer als diejenigen Werte, die H. Schaefer (1957) als Durchschnittswerte für erregbare Zellen (60–90 mV) angibt. Die in diesen Versuchen beobachteten Potentiale liegen in derselben Größenordnung wie die von Hickman und Woodbury (1951) am Intestinalepithel des Frosches gemessenen MP. Für die oben genannten Unterschiede des MP bei Kulturen desselben Typs könnte man Schwankungen in den biologischen Anteilen des Außenmilieus der Zelle verantwortlich machen (Plasma, Embryonalextrakt). Das ist nicht sehr wahrscheinlich, da die Kulturen, bevor sie in den Versuch kamen, etwa 30 Minuten in Hankslösung gewaschen wurden, so daß man annehmen kann, daß die flüssige Nährlösung ausgewaschen wurde und die Ionenkonzentration des gewonnenen Plasmatrofens sich in ein Gleichgewicht mit der Hankslösung gesetzt hat. Auch läßt sich der Unterschied nicht durch die verschiedenen

Abb. 8 a (links). Häufigkeitsverteilung des MP von 16 Punktionen bei Rattenfibroblasten. Versuch vom 30. 9. 1958.

Abb. 8 b (rechts). Häufigkeitsverteilung des MP von 9 Punktionen an Zellen des Stammes H. Ep. Nr. 2 (Larynx-Ca). Versuch vom 25. 11 1957.



Passagen des Meßobjekts erklären, da diese Unterschiede auch bei Kulturen derselben Passage auftraten. Vergleiche z. B. Tabelle 1, H. Ep. Nr. 2, Versuche vom 21. und 23. 10. 1957. Hier handelt es sich um Kulturen derselben Passage (40), deren Mittelwerte um 11,4 mV differieren.

Angesichts der hohen Streuung der Meßwerte bei Messungen an einer einzelnen Kultur fragt man sich, ob man die Population, die einer Messung zugrunde liegt, als normal verteilt ansehen kann, d. h. ob innerhalb der Kulturen keine Zellgruppen bestehen, die sich durch ihren Funktionszustand eindeutig voneinander unterscheiden. Als Beispiel dafür mögen die Verteilungen in Abb. 8 a und b dienen.

Ein Einfluß auf die Streuungen der Meßwerte durch verschiedene Elektroden, die während ein und demselben Versuch benutzt wurden, läßt sich nicht erkennen, da die Streuungswerte dieser Versuche nicht größer sind als diejenigen Streuungswerte, welche man bei Versuchen erhält, die mit nur einer einzigen Elektrode durchgeführt wurden.

Bei den Rattenfibroblasten kann man eine Gruppe von Zellen mit einem MP von 8—27 mV, eine zweite mit einem MP von 23—28 mV und einen Extremwert um 45 mV unterscheiden. Ebenso kann man bei dem Versuch mit dem menschlichen Larynx-Ca (H. Ep. Nr. 2) eine Zellgruppe mit einem Mittelwert von ungefähr 30 mV und eine zweite mit einem Mittelwert von 45 mV unterscheiden. Nimmt man nun eine derartige Inhomogenität an, so sind als deren mögliche Ursachen folgende Faktoren zu diskutieren:

1. Zellen verschiedenen morphologischen Typs.
2. Potentialänderung durch Mitose.
3. Unterschiede des MP bei Zellen innerhalb und außerhalb des Mutterstücks.
4. Zellen verschiedenen Schädigungsgrades.
5. Mechanische Verletzung durch den Einstich.

1. Das Vorkommen von Zellen verschiedenen morphologischen Typs ist an Mischkulturen gebunden. Da man die Ca-Kulturen H. Ep. Nr. 1 und H. Ep. Nr. 2 als reinzellig ansehen kann, wäre dieser Punkt nur im Falle der Fibroblastenkulturen zu diskutieren. Das Walker-Karzinom Sarkom Nr. 256 der Ratte ist hingegen bezüglich der Einheitlichkeit des Zellmaterials nicht sicher zu beurteilen, wie schon der Name beweist. Da

sich nun die Streuungen der Werte für Ca-Kulturen nicht wesentlich von denen der Fibroblasten unterscheiden, dürfte die Reinzelligkeit der Kulturen für die Streuung des MP keine wesentliche Rolle spielen.

2. Es ist zu erwarten, daß das MP während der Mitose sich anders verhält als während der Ruhephase der Zelle, da die Zellteilung mit Ionenverschiebungen einhergeht (L. V. Heilbrunn und W. L. Wilson, 1948). Da nun aber bei den untersuchten Kulturen ein Verhältnis von Mitosekernen zu Ruhekernen von etwa 1 : 80 zu erwarten ist (H. Lettré, mündliche Mitteilung), würden bei der Zahl der vorgenommenen Punktionen pro Versuch diese Werte bestenfalls als vereinzelte Extremwerte auftreten.

3. Die Zellen innerhalb des Mutterstücks dürften bei der angewandten Methode der Punktion nicht erfaßt worden sein, da die Mikroelektrode nur bis zu einer maximalen Tiefe von ungefähr $100\text{ }\mu$ eingestochen wurde, um Beschädigungen der Elektrode zu vermeiden. Das würde eine Zellage von 4—5 Zellen bedeuten. Es ist nun zu erwarten, daß selbst unmittelbar über dem Mutterstück eine Zellschicht in dieser Stärke ausgewachsen ist, so daß wir annehmen können, niemals Zellen innerhalb des Mutterstücks punktiert zu haben.

4. Aus den Vergiftungsversuchen (Abb. 5 a und b) ergab sich, daß bei einer geschädigten Zellkultur sowohl das MP wie auch die Streuung um den Mittelwert geringer wird. Es dürfte also in Abb. 8 a die Zellgruppe von 8—17 mV aus geschädigten Zellen bestehen. Bei der Punktion von Einzelzellen, besonders wenn sie sich aus dem Verband gelöst haben, erhält man ebenfalls eine Potentialverteilung auf niedrigerem Niveau als wenn innerhalb der Kultur gemessen wird. Das dürfte ebenfalls durch eine Schädigung der herausgelösten Zellen zu erklären sein (H. Schaefer und O. Schanne, 1956).

5. Eine mechanische Verletzung durch den Einstich könnte bei der geringen Größe der Zellen (ϕ 20—30 μ und geringer) eine so umfangreiche Verletzung der Zellmembran verursachen, so daß ein elektrischer Kurzschluß zwischen Zellinnerem und Zelläußerem das gemessene MP verfälscht, d. h. der gemessene Wert des MP wäre in diesem Falle niedriger als er in Wirklichkeit ist. Dieser Schwierigkeit begegneten wir teilweise dadurch, daß wir bei einem MP, das in seinem zeitlichen Verlauf nach dem Einstich nicht konstant war, den höchsten Punkt des Potentialverlaufs als Einstich werteten. Bei einem trägheitslosen Registriersystem, wie es ja die hier verwendete elektronische Anordnung ist, kann man nämlich unmittelbar nach dem Einstich noch erwarten, einen reellen Wert des MP zu messen, selbst wenn dieser Wert durch Ionenverluste geändert würde, welche im Verlauf der Zeit durch Diffusion längs des Einstichkanals entstehen. Es darf also angenommen werden, daß die mechanische Verletzung der Zellwand durch die Mikroelektrode keinen Einfluß dieser Art auf die Streuung der Meßergebnisse hat.

Ein anderer Einfluß läßt sich freilich nicht ausschließen: die Potentialänderung durch das Einstichloch selbst. Nach der Potentialtheorie ist das gemessene Potential von dem Raumwinkel abhängig, unter dem die

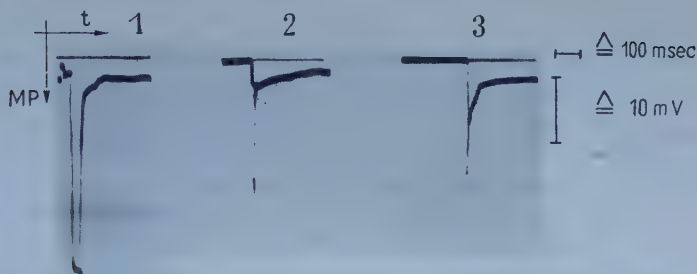


Abb. 9 a.

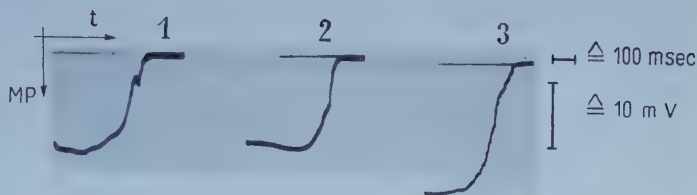


Abb. 9 b.

Abb. 9 a (oben). Abfall des MP während einer Punktion. Durch Kontrolle mit dem Tiefenmeßgerät wurde festgestellt, daß der Abfall des MP während des Vorschubes der Mikroelektrode stattfand. Ein derartiger Spannungsverlauf wurde von uns als Entladezacke gedeutet. Bei den dargestellten Punktionen hat die Zeitkonstante einen Wert zwischen 50 und 100 msec. Berücksichtigt man, daß die Zelldurchmesser beim Walker-Karzino-Sarkom Nr. 256 bis zu 50μ betragen können, so zeigt sich bei diesen Ergebnissen eine größenordnungsmäßige Übereinstimmung mit der im Text angeführten Abschätzung der Zeitkonstante. 1 und 2 sind MP-Verläufe bei Punktionen des Ratten-Karzino-Sarkoms Nr. 256, 3 stellt ein MP-Verlauf bei einem Versuch mit Ratten-Fibroblasten dar. Die durchgezogenen Linien oben in der Abb. stellen die Nulllinie dar.

Abb. 9 b (unten). Bei den meisten von uns durchgeführten Zellpunktionen erhielten wir einen Abfall des MP, der wesentlich länger dauerte als wir es ursprünglich erwarteten ($\sim 0,5$ sec). Eine Interpretation dieser Form des Abfalls des MP können wir im Augenblick nicht geben, lediglich soll der Gegensatz im Verhalten des MP bei den Beispielen von Punktionen in dieser Abb. gegenüber den Entladezacken in Abb. 9 a gezeigt werden. 1 und 2 sind Punktionen an Zellen des Walker-Karzino-Sarkoms Nr. 256, 3 ist ein MP-Abfall aus einem Versuch mit Zellen des Stammes H. Ep. Nr. 2.

spannungstragende Fläche (hier die Zellmembran) von der differentiellen Elektrode aus erscheint. Die Dicke der Elektrode und das von ihr gerissene Loch senken diesen Raumwinkel zwar, doch sind auch diese Werte ziemlich klein. Größere Zerreißen haben wir unter dem Mikroskop nicht gesehen. Auch diese Fehlerquelle kann nicht sehr groß sein.

Anders der Ladungsverlust der Zellmembran durch das Leck des Elektrodeneinstichs. Wenn durch den Kurzschluß des Stichkanals sich Ladungen innen und außen ausgleichen, so kann das bei der Größe der Ladungen und der Höhe der Widerstände nur in meßbar langen Zeiten unter Ausbildung einer Ladezacke geschehen. Bei einer Membrankapazität von etwa $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ würde eine Zelle von 10μ Radius bei einem Widerstand von $100 \text{ M}\Omega$ des Leiters eine Zeitkonstante von der Größenordnung 1 msec besitzen. Wir müssen solche Spitzen beobachtet haben und beobachten sie auch tatsächlich gelegentlich (Abb. 9 a). Bei diesen Spitzen

sind die Zeitkonstanten sogar wesentlich länger, und wir haben alle MP so gemessen, daß wir von der Nulllinie zum Gipfel dieser Entladespitze abgriffen. Meist jedoch fanden wir solche Entladezacken nicht, obgleich alle Pktionen kontinuierlich registriert wurden (Abb. 9 b).

Während die Potentiale mit einem Betrag von 10 mV sich nach Punkt 4 erklären lassen, kann man im Augenblick keine anschauliche Erklärung für die isoliert auftretenden Gruppen von Potentialen geben. Es wäre in dieser Hinsicht auch daran zu denken, daß von morphologischer Seite festgestellt wurde, daß sich z. B. Benzpyrentumoren trotz gleichen histologischen Baus und trotz gleichen Mediums gegenüber Milieuänderungen verschieden verhielten, d. h., daß hier Unterschiede der Zellen vorliegen, die wir mit unseren Methoden noch nicht fassen können (H. Jachimsky, 1939).

Bei unseren Messungen an Zellkulturen von verschiedenen Spezies stellte sich heraus, daß zwischen Ratten- und Hühnerfibroblasten statistisch gesicherte Unterschiede bestehen. Das darf als artbedingter Unterschied des MP gedeutet werden, wie es für Muskelzellen von W. Trautwein und Mitarbeitern (1953) ebenfalls angenommen wurde. Für diese Annahme spricht ebenfalls, daß die hier untersuchten menschlichen Karzinome unter sich keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. (H. Ep. Nr. 1: $M = 40,5$ mV; $\sigma_M = 1,52$; H. Ep. Nr. 2: $M = 40,9$ mV; $\sigma_M = 0,95$; ebenfalls zeigen die untersuchten Rattenfibroblasten $M = 27,7$ mV; $\sigma_M = 1,81$ und das Walker-Karzinom-Sarkom Nr. 256: $M = 28,2$ mV; $\sigma_M = 1,80$ keinen signifikanten Unterschied.)

Obwohl in der Literatur Angaben über veränderte Permeabilitätsverhältnisse der Tumormembran und über Differenzen der Ionenkonzentration zwischen malignem und normalem Gewebe zu finden sind (Zusammenfassung bei H. M. Lemon und Mitarbeiter, 1954; A. Butenandt und H. Danneberg, 1956), weist besonders Butenandt darauf hin, daß die Angaben über Ionenkonzentrationen bei Tumoren uneinheitlich sind. Abgesehen von einer erniedrigten Ca-Konzentration (D. R. Coman, 1954) scheint es im Augenblick keine gesicherte Verschiedenheit in der Konzentration von Ionen bei Tumoren gegenüber normalem homologem Gewebe zu geben. Auf der anderen Seite stehen Befunde von erhöhter Oberflächenladung der Zelle bei Tumoren der Niere des Hamsters (E. I. Ambrose und Mitarbeiter, 1956). Da aber die Zusammenhänge zwischen MP und Oberflächenladung (ζ -Potential) nicht eindeutig geklärt sind, spricht das nicht gegen die erhobenen Befunde.

Die orientierenden Versuche mit variiertem Na- und K-Gehalt der Außenlösung wurden angesetzt, um zu klären, ob sich durch eine Veränderung im Verhalten des MP in Abhängigkeit von der Elektrolyt-Außenkonzentration Rückschlüsse auf eine veränderte Membranpermeabilität bei malignen Zellen ziehen lassen. Bei der Veränderung der Na-Konzentration zeigte sich nun, daß die Werte für maligne und normale Zellen in der Gegend der physiologischen Außenkonzentration von Natrium (137 mmol/l) ein Maximum zeigen (Tab. 4).

Die Veränderung der KCl-Außenkonzentration führt auch für die Fibroblasten, das Ratten-Karzinom Nr. 256 und das menschliche Larynx-Ca H. Ep. Nr. 2 auf eine Abhängigkeit des MP von dem Quotienten $\frac{[K_i]}{[K_o]}$, die in Abb. 10 dargestellt ist. $[K_i]$ und $[K_o]$ bedeuten die Aktivität des K-Ions innerhalb und außerhalb der Zellen; im Bereich biologischer Salzkonzentration setzt man ohne unzulässigen Fehler die Aktivität gleich der Konzentration des betreffenden Ions.

Um die in Abb. 10 dargestellten Meßpunkte zu dem bekannten Verhalten der Membranen von Muskel- und Nervenzellen in Beziehung zu setzen, wurde von der Annahme ausgegangen, daß das Verhalten ruhender Membranen in erster Näherung durch ihr K-Potential charakterisiert werden kann. Bei dieser Überlegung bleibt unberücksichtigt, daß das K-Potential $E_K > MP$ ist. Der Unterschied ist aber nicht allzu groß. (Trautwein und Dudel, 1958, Weidmann, 1956). Ausführliche Literaturhinweise über das Verhalten biologischer Membranen gegenüber Ionenänderungen siehe bei Hodgkin 1951, Weidmann 1956 (Herzmuskel) und E. J. Harris 1956 (Muskel-, Nerven-, Pflanzenzellen), M. Mäzels und Mitarbeitern (Mäuse-Aszites-Tumor) 1958.

Ausgehend von der Gleichung für ein K-Konzentrationspotential

$$MP \approx E_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K_i]}{[K_o]} \quad (1)$$

wurde in der Annahme der Gültigkeit dieser Gleichung nach $[K_i]$ aufgelöst und die Werte, bezogen auf $K_o = 5,4 \text{ mmol}$ (d. h. die normale Badflüssigkeit), berechnet. R = Gaskonstante, T = abs. Temperatur, F = Faradaykonstante.

Von den auf diese Weise erhaltenen — allerdings hypothetischen — K-Konzentrationen innerhalb der Zelle ausgehend, wurde der Quotient $\frac{[K_i]}{[K_o]}$ gebildet

und das $MP = f \frac{[K_i]}{[K_o]}$ aufgetragen (Abb. 10). Aus der Abb. geht nun hervor, daß mit Ausnahme der zur Berechnung von $[K_i]$ benutzten Punkte sämtliche Meßwerte des MP höher sind als die berechneten Werte. Dieser Umstand legte nahe zu versuchen, durch Berücksichtigung der Na-Batterie, die ja der K-Batterie entgegengesetzt gepolt ist, eine bessere Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten zu erhalten.

Ausgehend von der Gleichung für ein Grenzflächenpotential nach Henderson (nähere Angaben über diese Gleichung siehe H. Schaefer 1940; E. J. Harris 1956), die für eine beliebige Anzahl von Ionen gilt, erhält man, falls nur K- und Na-Ionen berücksichtigt werden

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{u_1 [K_i] + u_2 [Na_i]}{u_1 [K_o] + u_2 [Na_o]} \quad (2)$$

wobei u_1 und u_2 die Ionenbeweglichkeit in der Membran für K- und Na-Ionen darstellt; die übrigen Bezeichnungen entsprechen denen der Gleichung 1.

Da nun der Anteil der K-Batterie an dem MP sehr viel größer ist als der der Na-Batterie (Trautwein und Dudel 1958), kann man $u_1 \gg u_2$ einsetzen. Nimmt man nun für u_1 und u_2 Relativwerte, statt der unbekannten Absolutwerte an, so ändert sich das Ergebnis von Gleichung (2) nicht. Diese Gleichung enthält nun noch die unbekannten Innenkonzentrationen von K und Na im Zellinneren. Um den Einfluß dieser unbekannten Größen auf den funktionellen Zusammenhang von Gleichung (2) zu eliminieren, formt man die Gleichung unter Einführung von dekadischen Logarithmen und für eine Temperatur von 38°C folgendermaßen um:

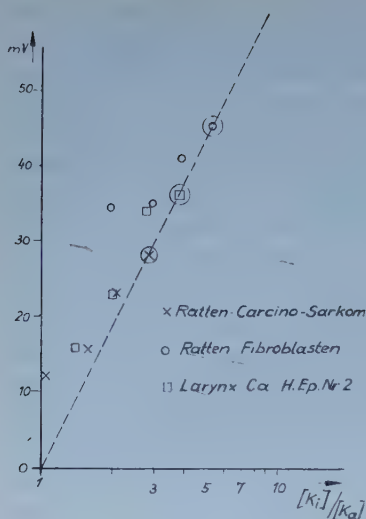


Abb. 10. Das Schaubild zeigt die Abhängigkeit des MP von der K-Außenkonzentration. Es wurden die Mittelwerte des MP aus 3 Versuchen bei logarithmisch geteilter Abszisse gegen den Quotienten $\frac{[K_i]}{[K_a]}$ abgetragen. Die gebrochene Linie ist das Bild der Gleichung $|E_K| = 61,7 \log \frac{[K_i]}{[K_a]}$. Die mit o gekennzeichneten Punkte liegen deshalb genau auf der berechneten Kurve, weil aus ihnen die Werte der K-Innenkonzentration der untersuchten Kultur berechnet wurden. Es zeigt sich nun, daß sämtliche Werte des gemessenen MP zu hoch liegen, wenn man die mit o markierten Meßpunkte der Berechnung der K-Innenkonzentration zugrunde legt.

$$\log (u_K [K_a] + u_{Na} [Na_a]) = -\frac{1}{61,7} E + C \quad (3)$$

C ist nun gleich $\log (u_K [K_i] + u_{Na} [Na_i])$. Dieser Term hat aber auf den funktionellen Zusammenhang von (3) keinen Einfluß.

Trägt man nun als Ordinate $y = \log (u_K [K_a] + u_{Na} [Na_a])$ und als Abszisse das MP auf, so erfüllen diejenigen Meßpunkte die Gleichung (3), durch die sich eine Gerade mit der Steigung $-\frac{1}{61,7}$ hindurchlegen läßt. Diese Übereinstimmung läßt sich durch geeignete Wahl der Relation u_K/u_{Na} immer erreichen. Wir erhielten eine gute Übereinstimmung unserer Meßwerte mit Gleichung (3), indem wir $u_{Na} = 0,025 u_K$ setzten. Die Verhältnisse für den Stamm H. Ep. Nr. 2 stellt Abb. 11 dar. Die beiden untersuchten Rattenstämme verhielten sich ähnlich. Dieses Ergebnis stimmt gut mit Befunden an Nerven- und Muskelzellen überein (Hodgkin, 1951; Boyle und Conway, 1941; Fatt und Katz, 1953). Die errechneten Ergebnisse erfordern nur die zusätzliche Annahme, daß K_i bei den von uns untersuchten Zellen geringer ist als bei Nerven- und Muskelzellen, was aber durch die gemessenen niedrigen Werte des MP wahrscheinlich gemacht wird. Möglicherweise hängt die höhere K_i -Konzentration bei Nerven- und Muskelzellen mit deren spezieller Funktion zusammen, so z.B. mit der Fähigkeit, einen elektrophysiologischen, wohldefinierten Erregungszustand zu zeigen.

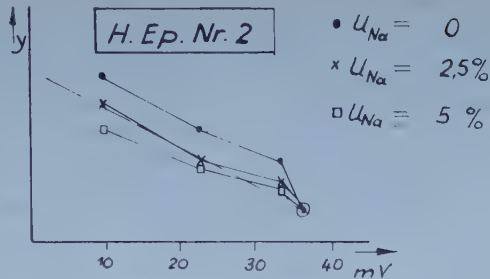
Aus diesen orientierenden Versuchen folgt, daß die MP der untersuchten Zelltypen sich zwanglos in die bisher bekannten Befunde über MP eingliedern. Die Zellen des Ratten-Karzinom-Sarkoms Nr. 256 zeigen gegenüber Änderungen der NaCl- und KCl-Außenkonzentration keine grundsätzliche Abweichung vom Verhalten der normalen homologen Zellen.

Während die Abhängigkeit des MP von der Außentemperatur bei Muskelzellen (W. Trautwein und Mitarbeiter, 1953) eindeutig definiert ist, zeigte sich bei einem derartigen Versuch mit dem Walker-Karzinom-

Abb. 11. Die Abb. zeigt die Meßwerte für das menschliche Larynx-Ca H. Ep. Nr. 2. Die Ordinate ist

$$y = \log (u_K [K_a] + u_{Na} [Na_a])$$

auf der Abszisse ist das MP abgetragen. u_{Na} in % von u_K ist der Parameter der Kurven. Die gebrochene Linie stellt die Gleichung (3) dar. (s. Text).



Es zeigt sich nun, daß bei einem Wert von $u_{Na} = 2,5\%$ u_K die Meßpunkte der Gleichung nach Henderson am besten befriedigen. Die Kurve mit dem Parameter $u_{Na} = 0$ entspricht genau der Kurve für den Zellstamm H. Ep. Nr. 2 in Abb. 10.

Sarkom Nr. 256, daß die MP zwischen $+10$ und $+38^{\circ}\text{C}$ sich nicht signifikant änderten. Bei einem gleichen Versuch mit Rattenfibroblasten verhielten sich die MP so, daß zwischen $+22$ und $+24^{\circ}\text{C}$ eine Veränderung um etwa 5 mV bei sinkender Temperatur stattfand. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Betrachtet man aber die Streuung, so stellt sich heraus, daß im Falle der Fibroblasten die Streuung bei den Meßwerten $21,0$ und $19,2^{\circ}\text{C}$ sehr stark zurückging. Eine statistische Prüfung ergab, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Streuungen der Meßwerte mit einer Sicherheitsgrenze von $0,05$ nicht auf zufällige Abweichungen von der Streuung des Grundkollektivs zurückgeführt werden können. Das bedeutet, daß die Struktur der Zellkultur sich verändert hat. Die Zellen begeben sich im Falle sinkender Temperaturen bezüglich ihres MP in einen Zustand größerer Stabilität, während offensichtlich dem Normalzustand der Zelle eine höhere Labilität parallel geht. Es ist schwer entscheidbar, worauf diese Stabilisierung beruht.

Betrachtet man nun die Vergiftungsversuche Abb. 5 a und b, so stellt man fest, daß gleichzeitig mit der Veränderung des MP der Zellkultur auch hier eine starke Abnahme der Streuung stattfindet. Beachtet man nun noch, daß wir bei unseren ganzen Meßserien keine zuverlässigen $\text{MP} > 0\text{ mV}$ (also Zellinneres positiv) messen konnten, so folgt daraus die Annahme, daß im Bereich von 0 mV eine Grenze vorhanden sein muß, die auf einen stabilen Zustand des MP innerhalb des Kollektivs hinweist. Da meßtechnische Fehlerquellen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können, muß ein Phänomen im biologischen Bereich vorliegen. Wir können aus diesen Versuchen folgendes schließen: Die hier beobachteten Zellmembranen sind alle vom Permeabilitätstyp der ruhenden Muskel- und Nervenzellenmembran, falls wir voraussetzen dürfen, daß die intrazelluläre Ionenkonzentration unserer Zellen den gleichen Charakter (K-Reichtum) hat wie Nerven- und Muskelzellen. Das ist aber äußerst wahrscheinlich und stimmt mit unserem Versuch der K-Variation des Außenmilieus überein. Die Meßergebnisse dieses Versuchs ließen sich durch Annahme von einem Konzentrationsverhältnis außen : innen $= 1 : 6$ erklären. Umpolungen wie bei Nerven- und Muskel-

zellen (overshoot) kommen hier nicht vor. Außerdem sind die Variationen der MP von der Art, wie sie die Auflockerungstheorie voraussetzt. Die Membran verliert ihre Semipermeabilität, und die Phasengrenze Zelle/Außenmedium nimmt die Eigenschaften einfacher Grenzen mit ungehinderter Diffusion an, durch welche sich die Konzentrationsdifferenzen schließlich ausgleichen und das MP zu 0 wird.

Bevor diese Grenze erreicht ist, scheint es jedoch einen Zwischenzustand des Kollektivs zu geben, bei welchem die Mehrzahl der MP einen Wert von etwa 5 mV annimmt. Nimmt man einen solchen stabilen Zustand des MP für einen bestimmten Wert des MP an, so folgt daraus zwangsläufig eine Änderung der Streuung der Gesamtheit der Zellen, die die betrachtete Zellkultur konstituieren. Die Erklärung für diese Erscheinung ist folgende: Erreichen die niedrigsten Werte eines beliebigen Zellkollektivs die oben angenommene Grenze, so bleiben diese Werte konstant, d. h. sie können sich infolge der bestehenden Grenze nicht mehr weiter erniedrigen. Falls nun durch geeignetes Einwirken auf die Kultur die Mittelwerte weiter gesenkt werden, erreichen immer mehr Elemente des Kollektivs den Grenzwert, was gleichbedeutend mit einer Abnahme der Streuung ist. Im Falle einer Zerstörung der Membran nimmt das MP natürlich den Wert Null an. Diese Möglichkeit wurde bei der vorangegangenen Betrachtung ausgeschlossen.

Im Falle der vorgelegten Kurven über die Temperaturabhängigkeit der MP bei Fibroblasten und dem Ratten-Karzino-Sarkom Nr. 256 möchten wir auf Grund der Streuungsabnahme bei den Fibroblasten im Bereich zwischen $+20$ und 25°C auf eine Schädigung der Kultur schließen, während für das Ratten-Karzino-Sarkom weder eine Streuungsabnahme noch eine Abnahme des MP im Bereich von $+12$ bis 38°C festzustellen war. Dieser Befund könnte auf eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber tiefen Temperaturen bei dem untersuchten Ratten-Karzino-Sarkom im Gegensatz zu den untersuchten Fibroblasten hindeuten.

Es ist mir eine Freude, Herrn Professor Dr. med. *Hans Schaefer* an dieser Stelle für die Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Zusammenfassung

1. Es wurden MP an Zellkulturen mit intrazellulären Elektroden gemessen.
2. Bei einer Einstichtiefe von $100\ \mu$ der Mikroelektrode ist die Potentialverteilung über eine Zellkultur homogen, bei dieser Einstichmethode wurde das Mutterstück nicht getroffen.
3. Nach Einwirken von 1% Novocain oder von einer hypotonischen Lösung auf Zellkulturen beobachtet man einen Abfall des MP von 40 mV auf 10 mV. Gleichzeitig nimmt die Streuung des Mittelwertes derart ab, daß man auf eine Hemmung oder Ausschaltung der für die ursprüngliche Inhomogenität der Population verantwortlichen Prozesse schließen kann. Diese beiden Faktoren, Verminderung des MP und Verringerung der Streuung, werden als charakteristisch für eine geschädigte Zellkultur betrachtet.

4. Die Beträge der MP für die untersuchten Kulturen sind je nach der Spezies, von der die Kulturen stammen, verschieden, ohne Rücksicht darauf, ob die Kulturen von malignem oder normalem Gewebe stammen. Die Mittelwerte der MP sind folgende: menschliche Karzinome: 40,5 mV; σ_M 1,52; und 40,9 mV; σ_M 0,95; Rattenfibroblasten: 27,7 mV; σ_M 1,81; Ratten-Walker-Karzinom-Sarkom: 28,2 mV; σ_M 1,80. Hühnerfibroblasten: 22,2 mV; σ_M 0,95.

5. Bei einer Erhöhung der K-Außenkonzentration von 5,4 auf 15,0 mmol/l K zeigte sich bei menschlichem Larynx-Ca, Rattenfibroblasten und dem Walker-Karzinom-Sarkom ein logarithmischer Abfall des Potentials, der sich durch ein Zusammenwirken von Na- und K-Batterie erklären läßt, und zwar beträgt der Leitwert des Na^+ 2,5 % von dem des K^+ innerhalb der Membran.

6. Bei Veränderung der Na-Außenkonzentration von 150,0 bis 13,7 mmol/l Na besitzt das MP bei 137,0 mmol/l einen maximalen Wert. Das gilt gleichermaßen für die Rattenfibroblasten und den untersuchten Rattentumor.

7. Die Abhängigkeit der MP der Rattenfibroblasten und des Walker-Karzinom-Sarkoms von der Temperatur wurde untersucht: Es konnte keine Verringerung des MP zwischen +10 und +38°C festgestellt werden. Auch bleiben die Streuungen um den Mittelwert annähernd konstant; nur bei den Fibroblasten erfolgte zwischen 22 und 24°C ein Abfall des Potentials um etwa 5 mV, der statistisch nicht signifikant ist; gleichzeitig nehmen aber die Streuungen derart ab, daß dennoch auf eine Schädigung der Zellen geschlossen werden kann.

8. Es wird versucht, die statistisch gesicherte Abnahme der Streuung bei geschädigten Zellkulturen durch Annahme einer für eine lebende Zelle nicht unterschreitbaren unteren Grenze des MP zu erklären.

Summary

The membrane potential of tissue-cultures of normal and malignant cells was measured with intracellular microelectrodes. When the cells were injured by hypotonic solutions, a decrease of the membrane potential from 40 to 10 mV was observed, the standard deviation of the membrane potentials of the culture decreases also. This is regarded as a characteristic for a damaged tissue-culture. The following membrane potentials were obtained:

H. Ep. No 1 40,5 mV, σ_M — 1,52, H. Ep. No 2 40,9 mV, σ_M — 0,95 (carcinomas of man), chicken fibroblasts 22,5 mV, σ_M — 0,95, rat fibroblasts 27,7 mV, σ_M — 1,81, Walker sarcoma of the rat No 256 28,2 mV, σ_M — 1,80.

No difference of the membrane potential of normal and corresponding malignant cells was observed. Rising the K-concentration of the medium, an exponential decrease of the membrane potential occurred. By applying Hender-son's formula for the membrane potential, one gets a Na-flux of 2,5 % of the flux of K through the membrane.

Résumé

On a mesuré le potentiel de membrane (PM) de cultures de tissu à l'aide de micro-électrodes après Ling et Gerard. L'exposition des cellules aux solutions hypotoniques montrait une diminution et du PM de 40 mV à 10 mV et de la déviation standard des PM de la culture. On regardait celle-ci comme caractéristique pour une culture injurée. On a mesuré les PM suivants:

H. Ep. No 1 — 40,5 mV, σ_M — 1,52; H. Ep. No 2 — 40,9 mV, σ_M — 0,95 (Cancres humains); fibroblasts d'embryon de poulet: 22,5 mV, σ_M — 0,95; fibroblasts de rat 27,7 mV, σ_M — 1,81; Walker Sarcom de rat 27,7 mV, σ_M — 1,81.

Les cellules normales et cancéreuses ne montraient pas aucune différence concernant leurs PM entre cellules comparables. Elevant la concentration de

potassium du medium on recevait une caractéristique exponentielle. On employait la formule d'Henderson et calculait une flux de sodium de 2,5 % de celle-ci de potassium à travers la membrane.

Schrifttum

- Ambrose, E. J., A. M. James and J. H. B. Lowick, *Nature* **177** (1956): 576 — Boyle, P. J. and E. J. Conway, *J. Physiol.* **100** (1941): 1 — Bauer, K. F., *Methodik der Gewebezüchtung*. Stuttgart 1954, S. 142 ff. — Butenandt, A. u. H. Danneberg, *Die Biochemie der Geschwülste*. Handbuch der allg. Pathologie. Bd. 6, Teil 3 (1956), S. 107 ff. — Coman, R., *Cancer Res.* **4** (1947): 625 — Crane, E. E., *Progr. Biophysics* **1950**: 85 — Fatt, P. u. B. Katz, *J. Physiol.* **121** (1953): 374 — Grundfest, H., *Progr. Biophysics* **1957**: 1 — Harris, E. J., *Transport and Accumulation in Biological Systems*. London 1956, S. 75 ff. — Heilbrunn, L. V. and W. L. Wilson, *Biol. Bull.* **95** (1948): 57 — Hickman, G. A. and L. A. Woodbury, *Amer. J. Physiol. Proc.* **167** (1951): 794 — Hodgkin, A. L., *Biol. Rev.* **26** (1951): 339 — Huxley, A. F., *Progr. Biophysics* **1957**: 255 — Jachimsky, H., *Arch. exper. Zellforsch.* **23** (1939): 68 — Lemon, H. M., B. S. Walker, M. M. Daveson Reynolds and H. H. Wotiz, *N. Engl. J. Med.* **251** (1954): 937, 975, 1011 — Linder, A., *Planung und Auswertung von Versuchen*. Basel 1953, S. 28 ff. — Lindquist, A., *A first Course in Statistics*. Boston 1947, S. 74 ff. u. 119 ff. — Maizels, M., M. Remington and R. Truscoe, *J. Physiol.* **140** (1958): 48 — Petérfi, T., *Mikurgische Methodik*, in: Abderhaldens Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden. Abtlg. V, Teil 2, 1, Berlin 1928, S. 479 ff. — Schaefer, H., *Elektrophysiologie*. Bd. I, Wien 1940, S. 231 ff. — ders., *Handbuch d. allg. Pathologie, Elektrobiologie d. Stoffwechsels*. Bd. IV, Teil 2, Berlin 1957, S. 669 ff. — Schaefer, H. u. O. Schanne, *Naturwiss.* **43** (1956): 445 — Trautwein, W., K. Zink u. K. Kayser, *P. A.* **257** (1953): 20 — Trautwein, W., V. Gottstein u. K. Federschmitt, *P. A.* **258** (1953): 243 — Trautwein, W. u. J. Dudel, *P. A.* **266** (1958): 324 — Weidmann, S., *Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser*. Bern 1956, S. 39 ff.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen. Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

34. Jahrgang!

Deutscher Ärztekalender 1961

Bearbeitet von Dr. med. K. Hoffmann,
Bad Godesberg. Mit 702 Seiten Text
sowie 112 Seiten Kalendarium und No-
tizblättern. 1960. Flexibler, lederartiger
Kunststoffeinband DM 7.50



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

Die Bayerische Akademie der Wissenschaften**Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse**

hat anlässlich des 200jährigen Jubiläums der Akademie folgende Preisaufgabe gestellt:

Die Rückkoppelung als Urprinzip der Lebensvorgänge

Teilnahmebedingungen: Voraussetzung für die Teilnahme am Preisausschreiben ist der Besitz des Doktorgrades oder der Abschluß eines ordnungsgemäßen akademischen Studiums durch ein Staats- oder Diplomexamen. Die Arbeiten sind in deutscher Sprache abzufassen und in doppelter maschinenschriftlicher Ausfertigung bis spätestens 1. August 1961 beim Sekretariat der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München 22, Marstallplatz 8, einzureichen. Namen und Adresse des Verfassers sind in einem verschlossenen Umschlag beizufügen, der ein Kennwort trägt, das gleichzeitig auch auf der Arbeit anzugeben ist. Der Preis beträgt DM 8000.—. Die Entscheidung der Akademie wird in der Feierlichen Jahressitzung im Spätjahr 1961 bekanntgegeben werden.

Theorie

Neu!

des Organismus

Bios · Psyche · Pathos

Von Professor

Dr. med. K. E. ROTHSCUH, Münster/Westf.

Mit 33 Abb. 330 Seiten. 1959 Ganzleinen DM 48.—

Rothschuh entwickelt ein Bild von der Natur des Menschen aus den Ergebnissen der Erfahrungswissenschaft. Er durchdenkt die drei großen Komplexe: Leben, Seele und Krankheit im Zusammenhang und arbeitet sie als einheitliches wissenschaftliches Gesamtthema heraus.



URBAN & SCHWARZENBERG